

D-gyűrűben szubsztituált szteroidok szintézise és szerkezetvizsgálata

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Tapolcsányi Pál

**Szegedi Tudományegyetem
Szerves Kémiai Tanszék
Szeged, 2001.**

Témavezető:

Dr. Schneider Gyula
egyetemi tanár

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	2
2.	A 16-Metilszteroidok előállítása	4
2.1.	A 16-Metilszteroidok előállításának irodalmi módszerei	4
2.2.	A 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomerek előállítása 16-hidroximetil származékaikból	11
2.2.1.	Kísérleti eredmények tárgyalása	11
2.2.1.1.	A 16 α - és 16 β -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol izomerek előállítása	11
2.2.1.2.	A 16 β -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol előállítása	13
2.2.1.3.	A 16 α -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol előállítása	16
2.2.1.4.	A 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol és a 17-hidroxi-16-metil-5 α - androsztán-3-on izomerek előállítása	19
2.3.	A 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol izomerek inverziós észterképzési módszerrel történő előállítása	29
2.3.1.	Irodalmi áttekintés	29
2.3.2.	Kísérleti eredmények tárgyalása	34
2.3.2.1.	A 3-metoxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol inverziós észterképzési reakciója	34
2.3.2.2.	A 16 α - és 16 β -metil-3-metoxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol inverziós észterképzési reakciója	36
2.3.2.3.	A 16 α - és 16 β -metil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát inverziós észterképzési reakciója	39
3.	Biológiailag aktív öszttránvázas vegyületek előállítása	40
3.1.	A 16-szubsztituált öszttradiol származékok szintézise	40
3.1.1.	A 16-hidroximetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol izomerek előállítása	40
3.2.	Közepes gyűrűtagszámú öszttronszármazékok szintézise Heck-reakcióval	45
3.2.1.	Irodalmi áttekintés	
3.2.2.	Kísérleti eredmények tárgyalása	53
4.	Kísérleti rész	61
5.	Összefoglalás	88
6.	Summary (Angol nyelvű összefoglalás)	92
	Irodalomjegyzék	95
	Köszönetnyilvánítás	105
	Mellékletek	106

1. Bevezetés

A gyógyszerkutatás egyik általánosan alkalmazott módszere, hogy egy már hatásos vegyületet további módosítással még kedvezőbb farmakológiai tulajdonságúvá alakítanak.

Klasszikusnak számít ma már a tesztoszteronnak 17α -metil-tesztoszteronná való átalakítása, amely a parenterálisan alkalmazható alapvegyület orális felhasználását tette lehetővé, és a hatását egyidejűleg csaknem egy nagyságrenddel növelte [1].

Ruzička és munkatársainak ez az 1935-ben észlelt felismerése indította el a különböző helyen metilcsoportot hordozó szteroidok előállítását és azok farmakológiai vizsgálatát [2]. A metilcsoport bevitelét a kiindulási anyagként felhasználható szteroid szerkezeti adottságai messzemenően meghatározzák. Az ismert, alkilcsoporttal módosított szteroidokban a beépített szubsztituensek általában a C-2 [3-18], C-4 [19-22], C-6 [23-30], C-7 [31-35], C-16 [36-54], vagy a C-17-es [8, 55-65] szénatomom helyezkednek el. Beépítésükre a C-3, C-5, C-17 ketoncsoport, illetve a különböző helyzetű kettőskötések adnak lehetőséget. Ezenkívül ismertek a C-1 [66-67], C-3 [68-70], C-5 [71-72], C-8 [73-74] helyzetű metilszteroidok is, ezek előállítási gyakorisága és farmakológiai jelentősége azonban elmarad a korábban felsoroltakkal szemben.

Tyner 1975-ben megjelent szabadalma a 16,16-dimetil-19-nor-tesztoszteron antiandrogén hatására hívta fel a figyelmet [75]. Erre az időre tehető a 16-metilszteroidok felé forduló farmakológiai érdeklődés, hiszen ezek a vegyületek a hirzutizmus gyógyításában az erősen antiandrogén hatású ciproteronacetát mellett ugyancsak felhasználhatók lehetnek [73-78].

Az utóbbi időben a 16-metilszteroidok mellett a 16-os helyzetben egyéb szubsztituenst tartalmazó – különösen ösztradiol – származékok vizsgálata is megkezdődött, amikor felismerték a 16-alkil- illetve szubsztituált alkilcsoportot tartalmazó ösztradiol származékok antiösztrogén tulajdonságát [79-81]. Ezen vegyületeknek a rák elleni küzdelemben való alkalmazhatóságuk ad különös

jelentőséget. Az ösztrogének ugyanis lényeges szerepet játszanak bizonyos daganatos betegségek kialakulásában, amelyek gyógyításához különböző antiösztrogéneket alkalmaznak.

Az ösztrogén tulajdonságú vegyületeknek azonban a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésében is fontos szerepük van. Egyrészt védik az érfalat a sérülésektől, másrészt – egy K^+ -csatorna szabályozásán keresztül – az érrendszer simaizomzatának összehúzóódását és kitágulását, így a vérnyomást is befolyásolják. *Valverde* és munkatársai [82-83] kimutatták, hogy e szabályozó folyamat extracellulárisan is végbemegy. Ez a felismerés nagyobb szelektivitású származékok szintézisére ad lehetőséget.

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének Szteroid Kutatócsoportja az 1980-as évektől kezdve az androsztán- [84-90] és ösztránvázis [91-97] vegyületek 16-hidroximetil és 16-metil származékainak vizsgálatát kezdte el.

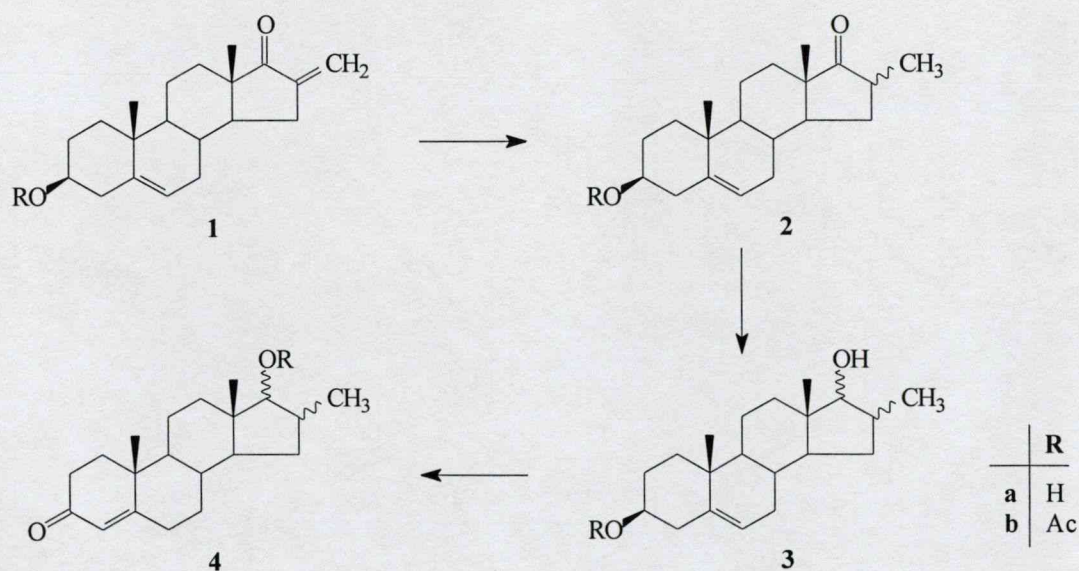
A különböző vázrendszeren végzett módszeres vizsgálatokat – jelen munkában – a 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol illetve a 16-hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol izomereinek előállításával kívántuk kiterjeszteni. Ezen túlmenően a 16-hidroximetil vegyületek D-szeko származékainak továbbalakításával közepes tagszámú D-gyűrűt tartalmazó ösztronhomológokat állítottunk elő.

2. A 16-Metilszteroidok előállítása

2.1. A 16-metilszteroidok előállításának irodalmi módszerei

A C-16-os helyzetben metilcsoportot tartalmazó szteroidok számos példája ismert. Ezek előállítására az ad lehetőséget, hogy a C-17-es keton szomszédsága folytán a reaktív C-16-os szénatomon viszonylag könnyen alakítható ki olyan funkciós csoport, amely alkilcsoporttá redukálható.

Az androsztánvázás vegyületek sorában *Julian* és munkatársai [42] írták le a 3 β -acetoxi-16-metilén-5-androsztén-17-on (**1b**) Raney-Ni jelenlétében végzett hidrogénezését, amely két lépésben játszódott le. Elsőként a 3 β -acetoxi-16-metil-5-androsztén-17-on (**2b**) képződött, amely további hidrogénfelvétellel a 16-metil-5-androsztén-3 β ,17-diol-3-acetáttá (**3b**) alakult. A szerzők mindvégig határozatlan konfigurációval jelölik az újonnan kialakult funkciós csoportokat. Megállapítják, hogy a hidrálás első, gyors lépésénél két, a második, lassúbb folyamatban négy izomer keletkezésével számolhatnak. (1. Ábra)



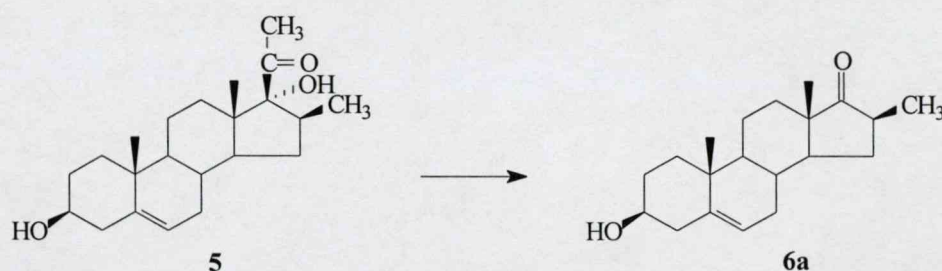
1. Ábra

Kísérleteik során egy 16-metil-17-keton-izomer (**2**) és ebből egyetlen 16-metil-17-hidroxi-izomer (**3**) képződését találták. Ez utóbbinak szelektív oxidálásával a 16-metil-tesztoszteronhoz (**4**) jutottak.

Neumann és munkatársai [43] a 3 β -acetoxi-16-metilén-5-androsztén-17-onból (**1b**) kiindulva Pd-mal végzett hidrogénezéssel kapták meg a 3 β -acetoxi-16-metil-5-androsztén-17-ont (**2b**), majd redukcióval és szelektív Oppenauer-oxidációval jutottak a 16-metil-tesztoszteronhoz (**4**). (1. Ábra)

Munkájukban a funkciós csoportok határozatlan térhelyzetét tüntetik fel, megállapítják azonban, hogy a vegyületek fizikai állandói jó egyezést mutatnak a *Julian* és munkatársai által leírtakkal.

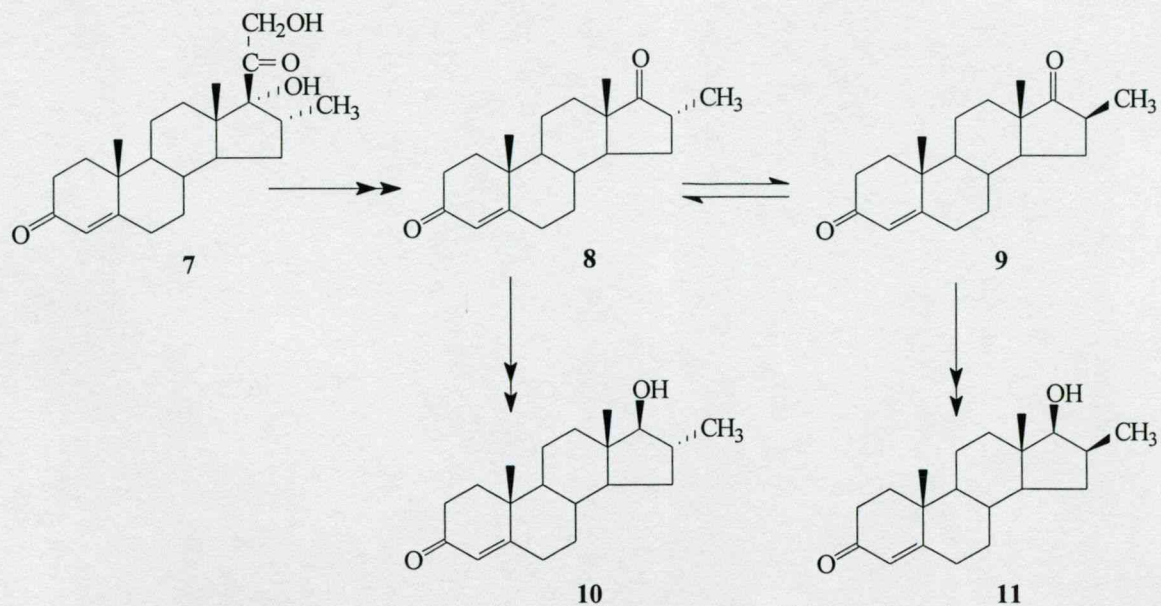
Sciaky [44] az előzőekhez hasonló módon állította elő a 3 β -hidroxi-16-metil-5-androsztén-17-ont (**3a**). A C-16-os metilcsoport térszerkezetét β -helyzetűnek tüntette fel. Ezt két megfontolásból tette. Egyrészt feltételezte, hogy a katalizátor felületén történő szorpció miatt a metilcsoport β -helyzetű. Másrészt – és ez az egzaktabb bizonyíték – a 3 β ,17 α -dihidroxi-16 β -metil-5-pregnén-20-on (**5**) C-20-as ketoncsoportjának redukciójával nyert diol oldalláncának HIO₄-val végzett oxidációja vezetett a 3 β -hidroxi-16 β -metil-5-androsztén-17-onhoz (**6a**). (2. Ábra)



2. Ábra

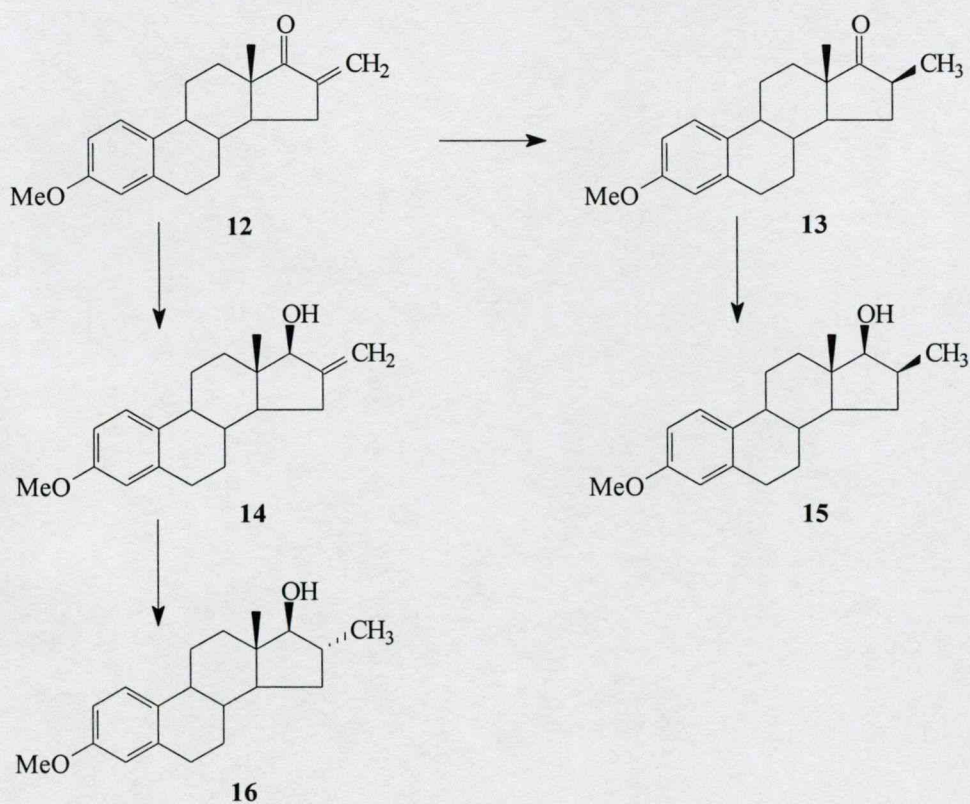
Bowers és munkatársai [46] a 16-metil-tesztoszteron két izomerjét, a 16 α -metil-17 β -hidroxi (**10**), és a 16 β -metil-17 β -hidroxi módosulatát (**11**) írták le. A funkciós csoportok térhelyzetének hozzárendelését a kiindulási anyagként használt 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnén-3,20-dion (**7**) oxidatív lebontásával kapott 16 α -metil-4-androsztén-3,17-dion (**8**) alapján tették. (3. Ábra)

Megállapították továbbá, hogy a 16 α -metil-17-keton (**8**) mind savas, mind lúgos körülmények között a stabilabb 16 β -metil-17-ketonná (**9**) izomerizálódik.



3. Ábra

Kincl és Garcia [39] beszámolt a 16-metilén-3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17-on (12) Pd-on történő hidrogénezéséről, amely a 16 β -metil-3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17-onhoz (13) vezetett. Elvégezték ennek NaBH₄-del történő redukcióját, amely a 16 β -metil-17 β -hidroxi származékot (15) eredményezte.



4. Ábra

A szerzők feltételezték, hogy a 16-metilén-17-keto rendszer hidrogéneződése a katalizátor felületén való kötődés folytán egységesen β -helyzetű metilcsoportot szolgáltat. A 16 β -metil-17-keton (13) redukciójánál elfogadták azt az általános tapasztalatot, hogy a C-17-es ketoncsoport sztereospecifikusan β -helyzetű hidroxilcsoportozhoz vezet.

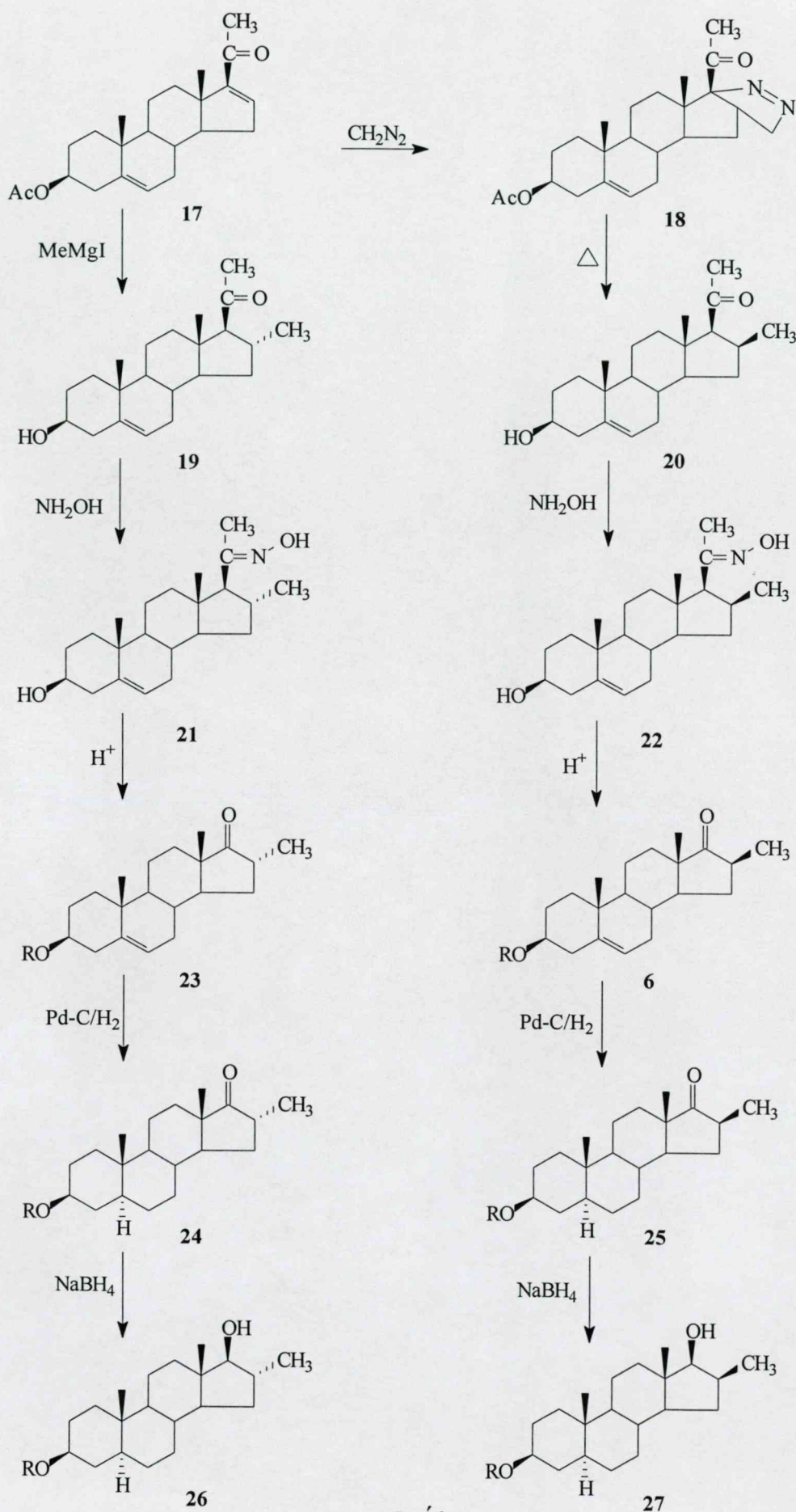
A 16-metilén-3-metoxiösztrol-1,3,5(10)-trién-17-on (12) elektrokatalitikus redukcióját írta le *Junghans* [40]. A palládiummal bevont katód felületén lejátszódó redukció nagy tisztaságban szolgáltatja a 16 β -metil-17-ketont (13). A keletkezett vegyület fizikai állandói megegyeztek *Kincl* és *Garcia* [39] adataival. (4. Ábra)

Az Organon AG-tól származó szabadalom [41] 1966-ban beszámolt a 16 α -metil-3-metoxiösztrol-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (16) előállításáról. A 16-metilén-17-ketonból (12) kiindulva LiAlH_4 -es redukcióval a 16-metilén-3-metoxiösztrol-1,3,5(10)-trién-17 β -olhoz (14) jutottak, amelynek platinán történő hidrogénezése a 16 α -metil-17 β -hidroxil vegyülethez (16) vezetett. A szabadalmi leirat nem adja meg a konfiguratív hozzárendelés bizonyítékát. (4. Ábra)

A telített gyűrűrendszerű 5 α -androsztán vázat tartalmazó 16-metilszteroidok C-16-os epimerjeinek előállítását *Ruggieri* és munkatársai [53-54] 1961-ben valósították meg.

Kiindulási vegyületük a 3 β -acetoxipregna-5,16-dién-20-on (17) volt. Ennek metilmagnézium-jodiddal végzett 1,4-addíciójával a megfelelő 3 β -hidroxil-16 α -metil-5-pregnén-20-onhoz (19) jutottak. Ugyanakkor a diazometánnal végrehajtott cikloaddícióval, majd az azt követő hőbontással a 16 β -metil epimert (20) kapták meg. Mindkét vegyület C-20 oximját képezték (21, 22), amelyek Beckmann-átrendeződése a 3 β -hidroxil-16 α -, illetve 3 β -hidroxil-16 β -metil-5-androsztén-17-ont (23a, 6a) eredményezte. (5. Ábra)

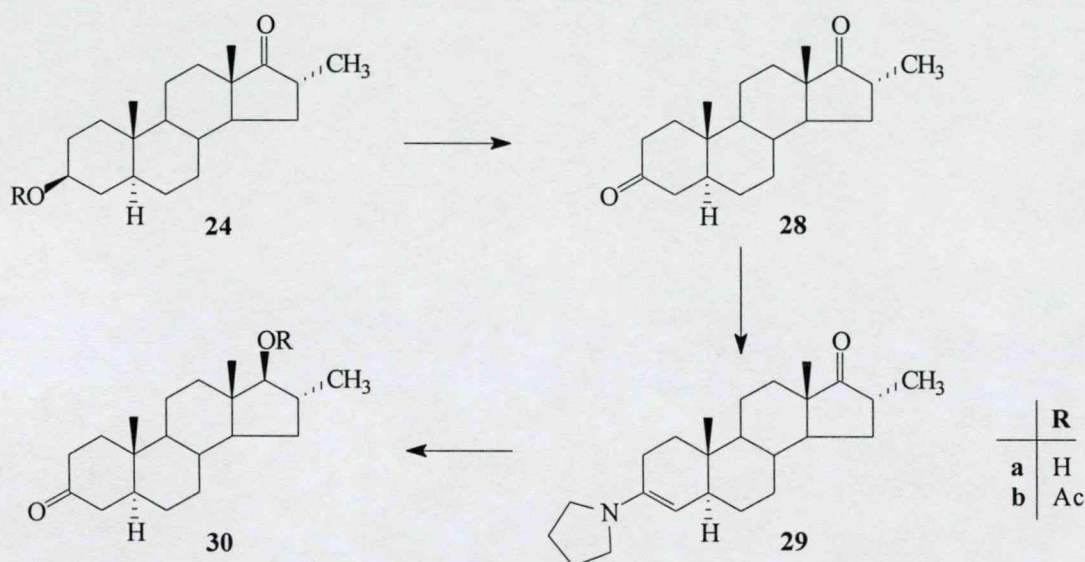
Az így nyert vegyületek acetátjait (23b, 6b) etanolban, Pd/CaCO_3 katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel a megfelelő 5 α vegyületekké (24b, 25b) alakították. (5. Ábra)



5. Ábra

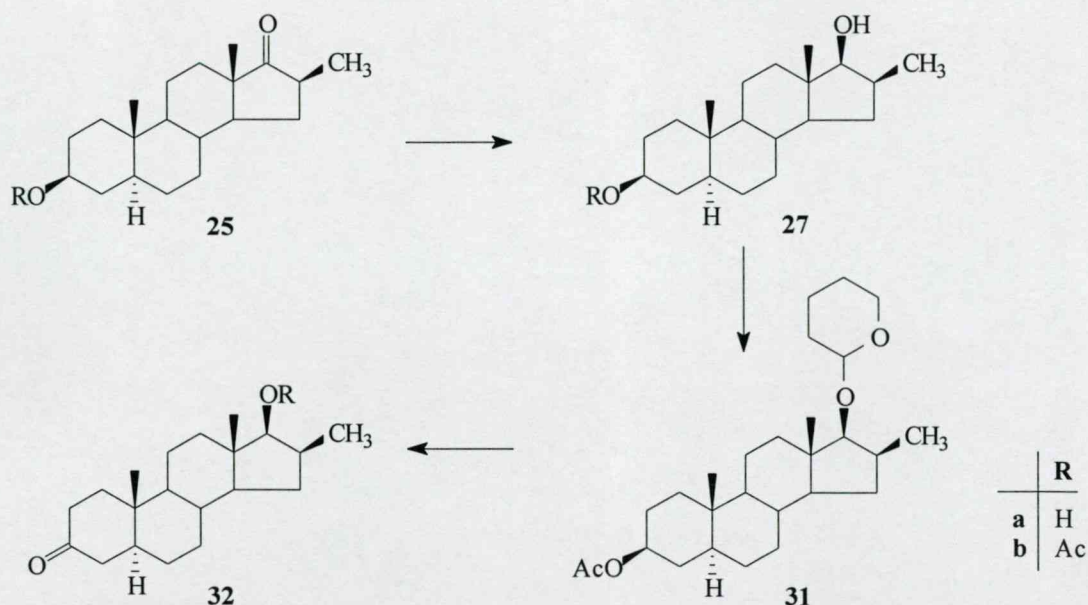
A C-3 hidroxivi vegyületek (**26a**, **27a**) elkészítése után a 17 β -hidroxil-16-metil-5 α -androsztán-3-on (**30a**, **32a**) epimer módosulatainak előállítására ugyancsak *Ruggieri* és munkatársai a következő utat választották.

A 3 β -acetoxil-16 α -metil-5-androsztán-17-on (**23b**) hidrogénezésével nyert 3 β -acetoxil-16 α -metil-5 α -androsztán-17-on (**24b**) C-3-as acetoxicsoportját alkalikus közegben elhidrolizálták, majd az így nyert **24a** vegyületet Jones-oxidációval 16 α -metil-5 α -androsztán-3,17-dionná (**28**) alakították. A kapott 3,17-diketont pirrolidinnel 3-énaminként (**29**) védték, majd a vegyületet NaBH₄-del redukálva jutottak a kívánt 17 β -hidroxil-16 α -metil-5 α -androsztán-3-onhoz (**30a**). (6. Ábra)



6. Ábra

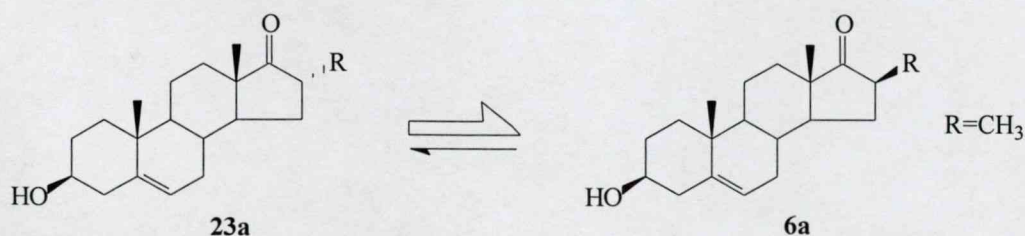
A másik epimer, a 17 β -hidroxil-16 β -metil-5 α -androsztán-3-on (**32a**) előállítására egyszerűbb módszert alkalmaztak. A 3 β -acetoxil-16 β -metil-5-androsztán-17-on (**6b**) Pd/CaCO₃-on történő hidrogénezésével nyert 3 β -acetoxil-16 β -metil-5 α -androsztán-17-on (**25b**) C-17-es ketoncsoportját redukálták (**27**), majd tetrahidropiranyl-acetál formájában (**31**) védték. A C-3-as acetoxicsoport alkalikus hidrolízise után alkalmazott Jones-oxidációval jutottak a kívánt 17 β -hidroxil-16 β -metil-5 α -androsztán-3-onhoz (**32a**). (7. Ábra)



7. Ábra

A *Ruggieri* és munkatársai által leírt 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol (**26a**, **27a**), valamint a 17 β -hidroxi-16-metil-5 α -androsztán-3-on (**30a**, **32a**) izomerpárok előállításának közös jellemzője, hogy a pregnánváz metilketon-oldalláncának lebontásával egyrészt a 3 β -hidroxi-16 α -, másrészt a 3 β -hidroxi-16 β -metil-5 α -androsztán-17-on epimerek (**24a**, **25a**) képződnek.

Neef és munkatársai [98] 1978-ban az androsztánváz vegyületeknél kimutatták, hogy a 16-alkil-17-ketoszteroidok mind savas, mind lúgos közegben egyensúlyi izomerizációban vesznek részt, és a 16 α -, illetve 16 β -epimerpárok 20 : 80 arányú elegye képződik. (8. Ábra)



8. Ábra

Megállapításuk általános érvényű, amint az az androsztán- [86-87] és ösztánváz [94-96] vegyületek vizsgálatánál bebizonyosodott.

A fenti megállapításokból az következik, hogy minden olyan szintézisút, amely a 16-metil-17-keetonok NaBH_4 -es vagy LiAlH_4 -es redukciójával jut a megfelelő 16-metil-17-hidroxi vegyületekhez, epimerek keverékét tartalmazhatja.

2.2. A 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomerek előállítása 16-hidroximetil származékaikból

Az irodalmi adatokból kitűnik, hogy amíg a metilcsoport vázon elfoglalt helyét a szintézismódszer egyértelműen meghatározza, a térhelyzet leírásában sok esetben bizonytalanság mutatkozik.

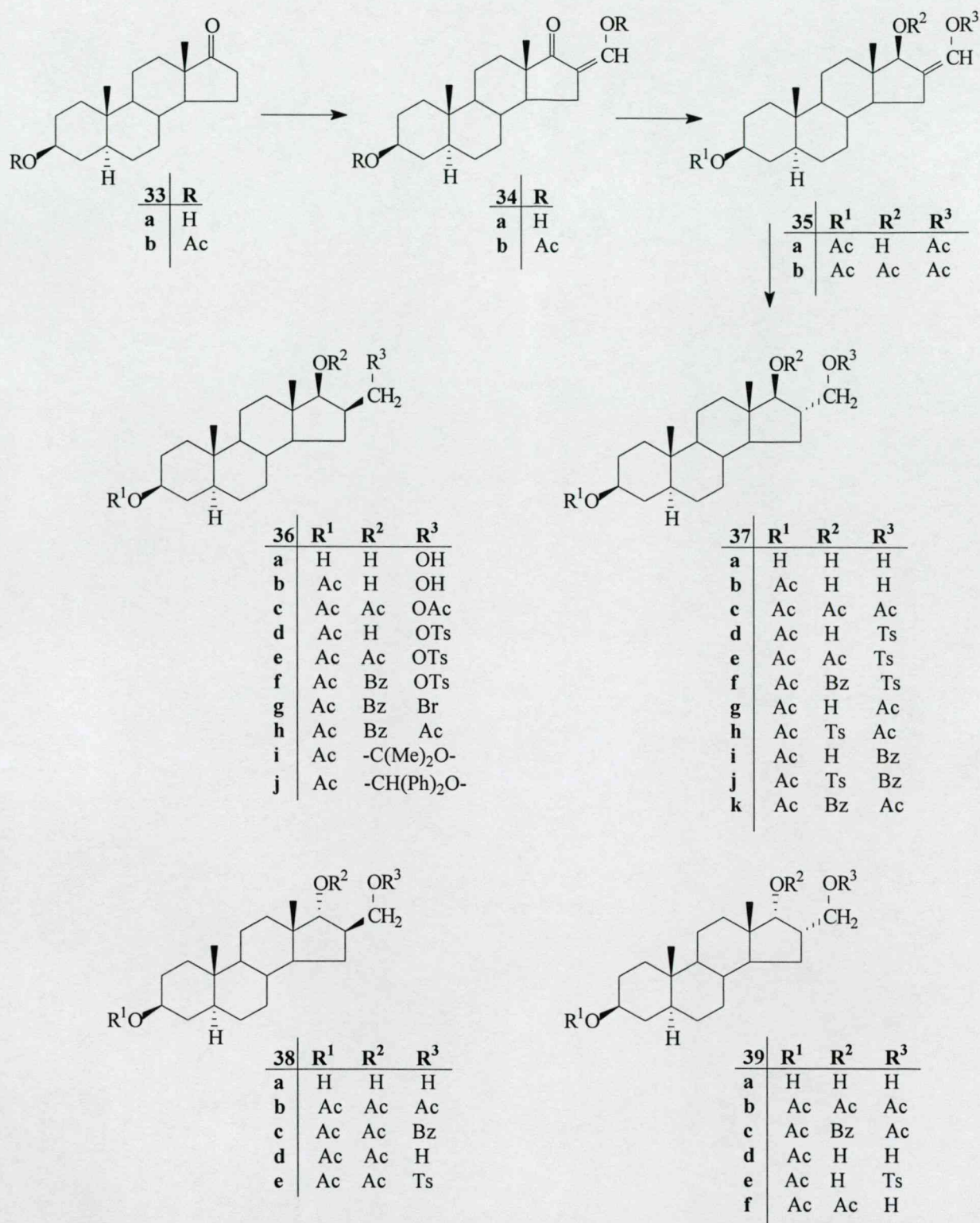
Ennek a hibalehetőségnek az elkerülésére a 16-metil-17-hidroxi izomerek előállítására és azok térszerkezetének egzakt megállapítására azt a módszert követtük, hogy bizonyított térszerkezetű 16-hidroximetil-5 α -androsztán-3,17-diol izomereket készítettünk, amelyeket 16-metil-17-hidroxi vegyületekké alakítottunk.

A módszernek kettős előnye van. Egyrészt a bizonyított térszerkezetű 16-hidroximetil-17-hidroxi vegyületeknek a megfelelő 16-metil-17-hidroxi vegyületté való átalakítása nem érint kiralitáscentrumot, így ezek térszerkezete megegyezik a bizonyított konfigurációjú alapvegyületekével. Másrészt lehetőség nyílik a 16,17-difunkciós metilszteroidok négy lehetséges izomerjének előállítására.

2.2.1. Kísérleti eredmények tárgyalása

2.2.1.1. A 16 α - és 16 β -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol izomerek (36a, 37a) előállítása

A 3 β -acetoxi-5 α -androsztán-17-onból (33b) kiindulva etilformiáttal Na-metilát jelenlétében elkészítettük a 3 β -hidroxi-16-hidroximetilén-5 α -androsztán-17-ont (34a) [99]. Ennek 3,16-diacetátját (34b) etanolban, KBH_4 -del redukáltuk, miközben a reakcióelegy pH-ját ecetsav adagolásával 6,5 és 7,5 között tartottuk.



9. Ábra

A redukció első lépésben a 16-acetoximetilén-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetáthoz (**35a**) vezetett, mely az enyhén lúgos közegben szelektíven hidrolizált és a további redukció során két terméket (**36b**, **37b**) kaptunk 1:1 arányban, 92%-os

nyeredékkel. Ezzel a kétlépéses redukcióval a fragmentációval járó mellékreakciókat tudtuk kiküszöbölni [100]. (9. Ábra)

Miután a C-17-es ketoncsoport redukciója – kevés kivételtől eltekintve [48] – sztereoszelektíven 17 β -hidroxi csoportot eredményez, feltételeztük, hogy a redukciós elegy a **36b** és a **37b** vegyületek keveréke. A keveréket diklórmetánban *p*-toluolszulfonsav jelenlétében acetonnal forraltuk. Azt tapasztaltuk, hogy a funkciós csoportokat *cisz* helyzetben tartalmazó vegyület (**36b**) gyűrűs acetonid származékká (**36i**) alakult, míg a *transz* izomer (**37b**) változatlan maradt. A két izomer a megnövekedett polaritáskülönbség folytán Al₂O₃-oszlopon, szívatásos módszerrel könnyen szétválasztható volt. A gyűrűs acetonidból a dihidroxi származékot híg savas hidrolízissel visszaalakítottuk. (9. Ábra)

Az izomerkeverék kromatográfiás szétválasztásával kapott **36b**-t illetve **37b**-t triacetáttá (**36c**, **37c**) alakítottuk, melyek ¹H-NMR-spektruma bizonyította a C-16 és C-17 szénatomok konfigurációját.

A **37c** triacetát C-16-os és C-17-es protonjainak csatolásával 4,64 ppm-nél jelentkező dublett 7,7 Hz csatolási állandója alátámasztja a C-16 és C-17-es funkcióscsoportok α,β -elrendeződését. A **36c** esetében a 4,79 ppm-nél jelentkező dublett 10,1 Hz-es csatolási állandója C-16 és C-17-es funkcióscsoportok β,β -elrendeződését bizonyítja. Ezek az eredmények megegyeznek a hasonló szerkezetű vegyületekkel végzett korábbi vizsgálatokban kapottakkal [101, 102].

A két 16-hidroximetil-17-hidroxi izomer (**36b**, **37b**) birtokában lehetőségünk nyílt a további két izomer, a 16 β -hidroximetil-17 α -hidroxi, illetve a 16 α -hidroximetil-17 α -hidroxi vegyületek előállítására is.

2.2.1.2. A 16 β -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol (**38a**) előállítása

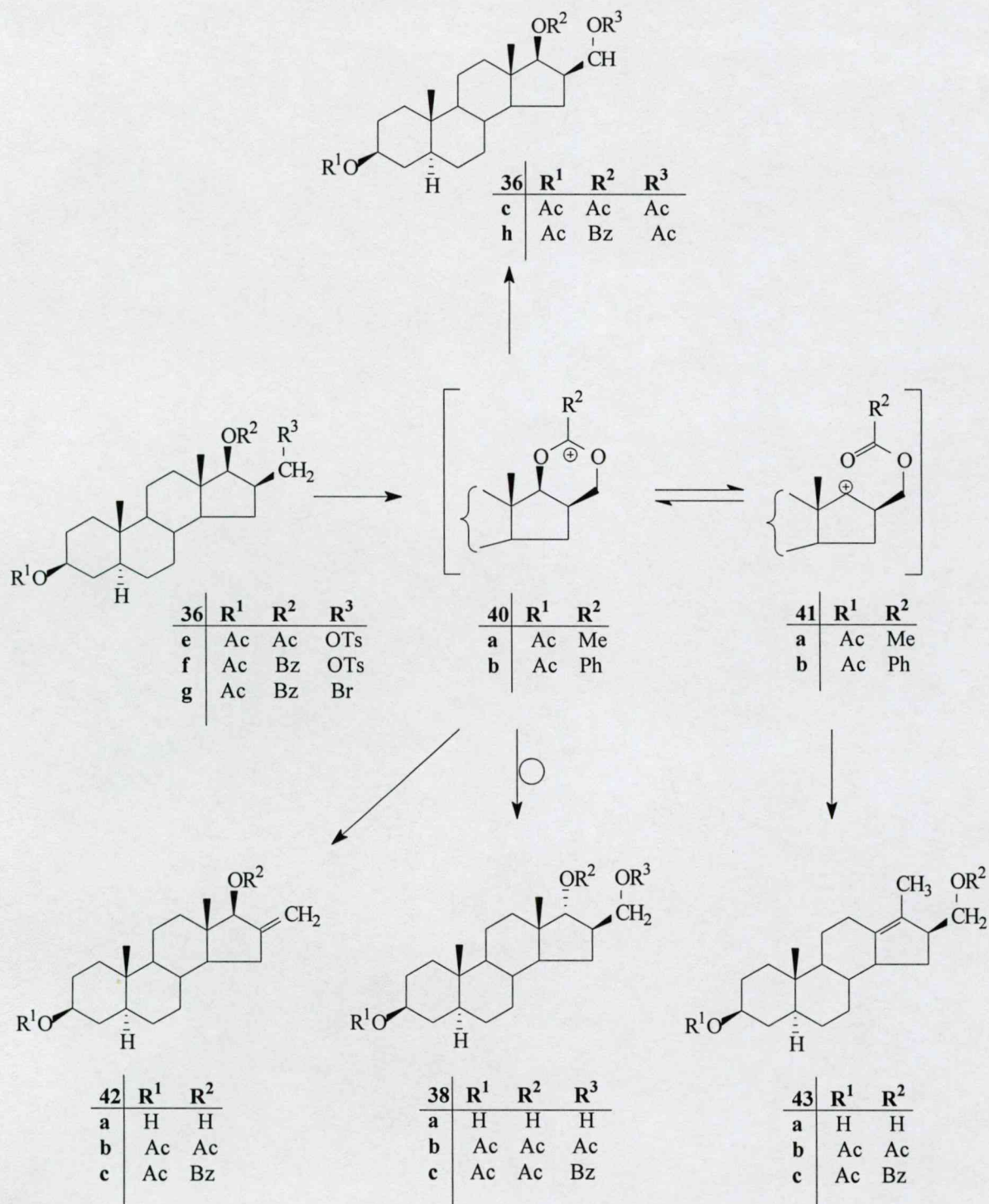
A **34b** KBH₄-del végzett redukciójakor kapott, és kromatográfiásan tisztított 16 β -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetátot (**36b**) szelektív *p*-toluolszulfonsavészter-képzési reakcióval 16 β -*p*-tolilszulfoniloximetil-17 β -hidroxi származékká (**36d**) alakítottuk. További acetilezéssel **36e**-t, benzoilezéssel **36f**-et

kaptuk meg. Továbbá **36b**-t benzaldehyd dietilacetállal a megfelelő gyűrűs benzilidén származékká (**36j**) alakítottuk, amelyet 5,5-dimetil-1,3-dibromhidantoinnal brómozunk. A bróm – a cukorkémiában tapasztaltaknak megfelelően [103] – a primer szénatomra épült be, így a 16 β -brómmetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát-17-benzoátot (**36g**) kaptuk. (9. Ábra)

Ezeket a vegyületeket (**36e**, **36f**, **36g**) külön-külön vízmentes ecetsavban, AgOAc jelenlétében acetolízisnek vetettük alá. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követtük. **36e** szolvólízise két triacetát izomert (**36c**, **38b**) eredményezett 74%-os össznyeréssel. **36c** konfigurációja a kiindulási vegyületével azonos, azonban részleges inverzió is bekövetkezett: 22%-ban keletkezett a 16 β -acetoximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-diacetát (**38b**). A szolvólízis során a diacetát izomerek mellett telítetlen vegyületeket is izoláltunk: a *transz* diaxiális eliminációval keletkező 16-metilén-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-diacetátot (**42b**) 8%-os, a Wagner-Meerwein-átrendeződéssel értelmezhető 16 β -acetoximetil-17-metil-18-*nor*-5 α -androszt-13(17)-én-3 β -ol-acetátot (**43b**) 16%-os nyéréssel kaptuk. (10. Ábra)

A 16 β -*p*-tolilszulfoniloximetil-17 β -benzoát (**36f**) és a 16 β -brómmetil-17 β -benzoát (**36g**) szolvólízise szintén két acetát-benzoát izomert (**36h**, **38c**) szolgáltatott 86%-os nyéréssel. Az egyik vegyület (**36h**) konfigurációja ebben az esetben is megegyezett a kiindulási vegyületével, azonban a 16 β ,17 α izomer (**38c**) is keletkezett 37%-os nyéréssel.

Az analóg telítetlen vegyületek (**42c**, **43c**) itt is izolálhatóak voltak 14%-os össztermeléssel. Elválasztásukhoz a következő módszert alkalmaztuk. A keveréket tartalmazó színtelen olajat feloldottuk metanolban, az oldatból állás során kikristályosodott **42c**, míg **43c** oldatban maradt. Ez utóbbit Zemplén szerint dezacileztük, és egy fehér kristályos anyagot kaptunk (**43a**), amely acetilezése **43b**-hez vezetett. Ez azonos volt a **36e** szolvólízise során nyert egyik telítetlen vegyülettel.



10. Ábra

A *p*-toluolszulfonsav-ecetsav, illetve -benzoesav vegyes észterek (**36e**, **36f**, **36g**) acetolízisekor a C-16 *p*-tolilszulfonilcsoport illetve bróm cserélődésébe a C-17-es acetát, illetve C-17-es benzoát egy hattagú aciloxónium ion (**40a** illetve **40b**)

képződésével beleszól. Az így kialakult ambidens kation (40a) stabilizálódása többféle lehet.

Az acetácionnak a C-16-os helyen történő támadása retencióval a kiindulási vegyület triacetátját (36c) adja. A térgátoltabb C-17-es helyen való támadás inverzióval a 38b-t szolgáltatja. A folyamat egy (AcO-6) általános szimbólummal jellemezhető szomszédcsoporthoz tartozó részvétel, amely összhangban van az 5-androsztén [84]- illetve az ösztránvázis [91] vegyületek sorában korábban tapasztaltakkal.

A C-17-es benzoészterrel (36f, 36g) végzett szolvólíziskor inverzióval képződő 38c ugyancsak egy hattagú ambidens benzoxónium kation (40b) képződését igazolja. A folyamat a (BzO-6) szimbólummal jellemezhető [104].

Az ambidens kation (40a és 40b) egyensúlyban van egy nyíltláncú formával (41a és 41b), amelynek Wagner-Meerwein típusú stabilizációja vezet a 43b illetve 43c vegyületekhez; 42b illetve 42c vegyületek képződése az ambidens kationból (40a, 40b) *transz* diaxiális eliminációval értelmezhető. (10. Ábra)

A fenti szolvolitikus folyamattal a 16 β -*p*-tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-diacetátból (36e) illetve 3-acetát-17-benzoátból (36f), valamint a 16 β -brómmetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát-17-benzoátból (36g) egy szomszédcsoporthoz tartozó részvétellel lejátszódó folyamatban sikerült előállítani a 16 β -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diolt (38a). A vegyület triacetátjának ¹H-NMR-spektrumában a 4,7 ppm-nél jelentkező dublett 1,8 Hz csatolási állandó értéke a C-16 és C-17-es funkcióscsoportok β , α -elrendeződését igazolja [101].

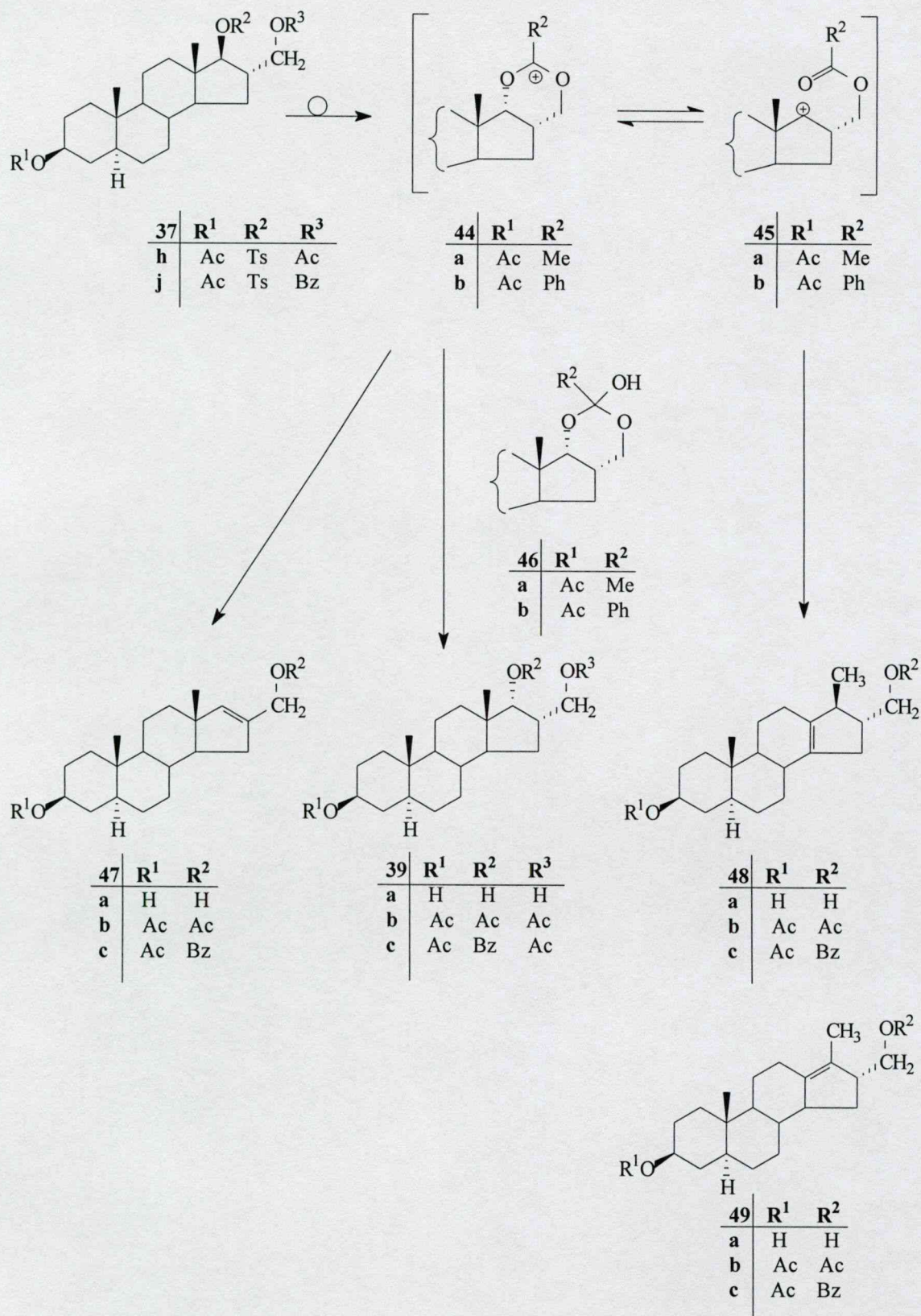
2.2.1.3. A 16 α -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol (39a) előállítása

A három 16-hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomer (36a, 37a, 38a) birtokában megkíséreltük a még hiányzó 16 α -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol (39a) előállítását. Az előállítás alapjául a 16 α -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát (37b) átalakítása szolgált.

A 3 β -hidroxi-16-hidroximetilén-5 α -androsztán-17-on (**34a**) acetilezett származékának (**34b**) KBH₄-es redukciójakor kapott **37b**-t szelektív acilezéssel a 16 α -acetoximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetáttá (**37g**), illetve 16 α -benzoiloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetáttá (**37i**) alakítottuk. A C-17-es hidroxilfunkció tozilezésével a 16 α -acetoximetil-, illetve 16 α -benzoiloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát-17-*p*-tolilszulfonáthoz (**37h**, **37j**) jutottunk. Ennek 5%-os vizes ecetsavban, AgOAc jelenlétében történő szolvólízisét hajtottuk végre. A reakció vékonyréteg-kromatográfiás követése mindkét esetben 96 óra után teljes átalakulást mutatott. A reakcióelegy feldolgozásával 68% 16 α -acetoximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-diacetátot illetve 74% 3-acetát-17-benzoátot (**39b**, **39c**), 14% 16 α -acetoximetil-, illetve 6% 16 α -benzoiloximetil-17 β -metil-18-*nor*-5 α -androszt-13(14)-én-3 β -ol-acetátot (**48b**, **48c**), 12% 16-acetoximetil-, illetve 11% 16-benzoiloximetil-17 β -metil-5 α -androszt-16(17)-én-3 β -ol-acetátot (**47b**, **47c**), valamint 6% 16 α -acetoximetil-, illetve 9% 16 α -benzoiloximetil-17-metil-18-*nor*-5 α -androszt-13(17)-én-3 β -ol-acetátot (**49b**, **49c**) izoláltunk.

A **39b** és **39c** képződésénél feltételeztük, hogy a 16 α -acetoxi- illetve benzoiloxicsoport beleszól a C-17-es *p*-tolilszulfoniloxi csoport ionizációjába, és egy hattagú acetoxónium illetve benzoxónium ion (**44a**, **44b**) képződik. Az ambidens kation a vízzel ionasszociációval gyűrűs ortosav vegyes észtert (**46a**, **46b**) ad, melyek dekomponálódása 16 α -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-diacetáthoz, ill. 3-acetát-17-benzoáthoz vezet, melyek az ecetsavas közegben **39b**-vé ill. **39c**-vé acetileződnek.

Az ambidens kation (**44a**, **44b**) nyílt formája (**45a**, **45b**) Wagner-Meerwein-átrendeződéssel stabilizálódva alakul **48b**-vé ill. **48c**-vé vagy **49b**-vé, ill. **49c**-vé. A reakcióelegyben 12% ill. 11%-ban található **47b** ill. **47c** a C-17-es *p*-tolilszulfonil csoport eliminációjával képződik. A kapott eredmények összhangban vannak az ösztránvázas vegyületek előállításánál korábban tapasztaltakkal [92]. (11. Ábra)



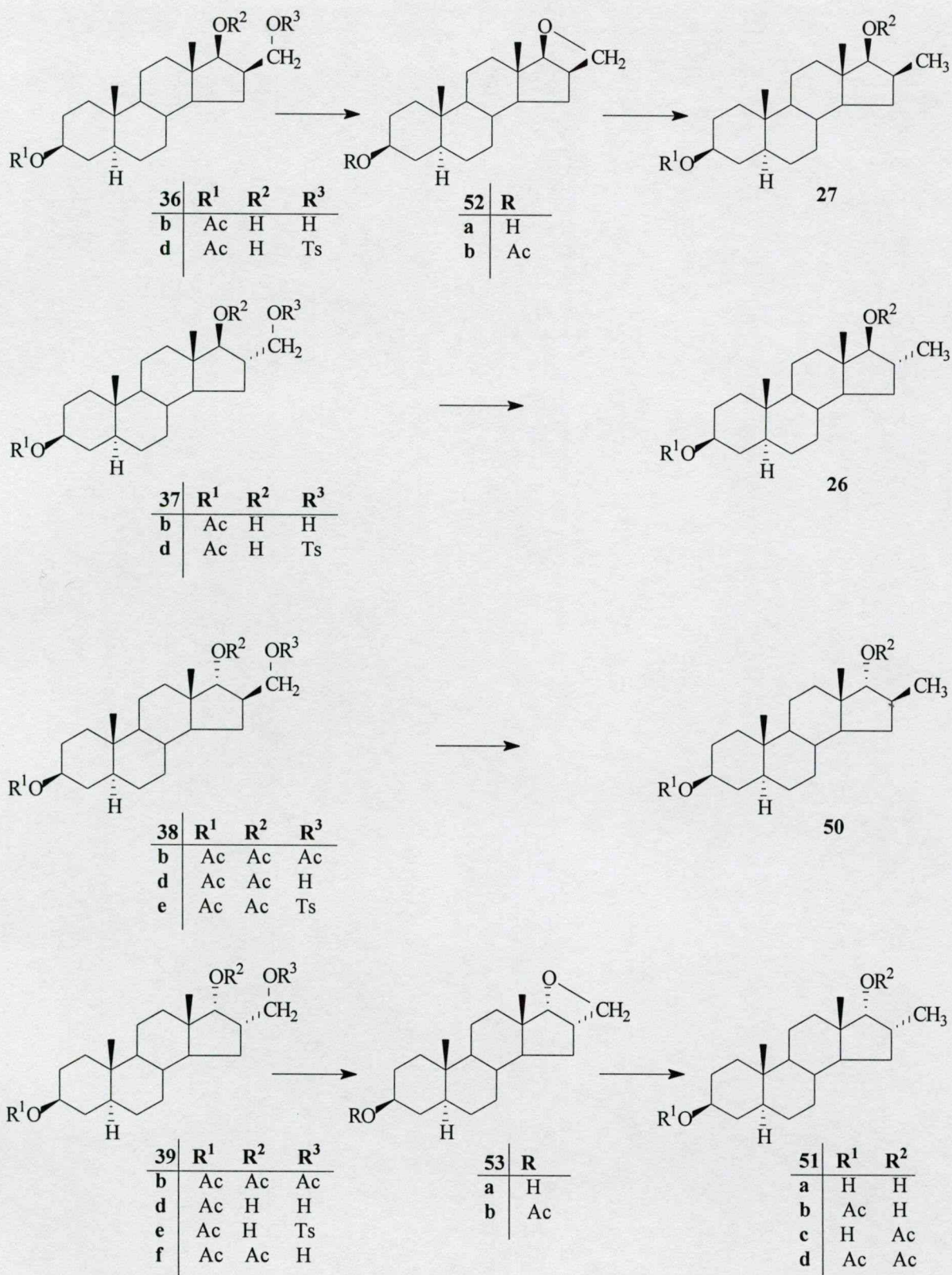
11. Ábra

A **39a** célvegyület triacetátjának ^1H -NMR-spektrumában az 5,5 ppm-nél jelentkező dublett 5,7 Hz-es csatolási állandója a D-gyűrű funkciós csoportjainak α,α -elrendeződését igazolja [92].

2.2.1.4. A 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol (27a, 26a, 50a, 51a) és a 17-hidroxi-16-metil-5 α -androsztán-3-on (32a, 30a, 54a, 55a) izomerek előállítása

Az előző fejezetekben beszámoltunk a 16-hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomerek (36a, 37a, 38a, 39a) előállításáról és a funkciós csoportok térhelyzetének megállapításáról. Ezek továbbalakításával jutottunk el a megfelelő 16-metil-származékokhoz. (12. Ábra)

A rendelkezésünkre álló 16 α - és 16 β -hidroximetil-17 β -hidroxi izomereket 3-acetát (36b, 37b) formájában kaptuk meg közvetlenül a redukció után, míg a másik két, 16 α - és 16 β -hidroximetil-17 α -hidroxi izomer triacetát (38b, 39b) illetve vegyes ecetsavas-benzoecavas észtereik (38c, 39c) alakjában keletkeztek a szolvólízist követően. Ezért végrehajtottuk ezek szelektív dezacetilezését az androsztánvázis vegyületekre korábban már kidolgozott módszerrel [105], illetve ennek mikrohullámú továbbfejlesztésével [106]. A megfelelő triacetátokat háztartási mikrohullámú készülékben 90 W teljesítménynél besugároztuk. A *transz* izomer (38b) esetén 6 perces besugárzás után 60%-os nyeredéssel keletkezett a 16 β -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-diacetát (38d), míg a *cisz* vegyület (39b) 10 perces besugárzásával a 16 α -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-3-acetáthoz (39d) jutottunk 51 %-os nyeredéssel. Ez utóbbi azzal magyarázható, hogy az első lépésben a primer szénatomon bekövetkező dezacetileződést a *cisz* izomereknél megfigyelhető, gyűrűs átmeneti terméken keresztül lejátszódó acilvándorlás követi, majd újabb dezacetileződés megy végbe a primer szénatomon. A rendelkezésre álló primer hidroxilcsoportot tartalmazó izomereket (36b, 37b, 38d, 39d) a megfelelő 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol-3-acetáttá (36d, 37d, 39e), illetve 3,17-diacetáttá (38e) alakítottuk.



12. Ábra

A vegyes *p*-toluolszulfonsav-ecetsav észtereket tetrahidrofuránban LiAlH_4 -del redukáltuk, és így a megfelelő 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomerekhez (27a, 26a, 50a, 51a) jutottunk.

Miután a LiAlH_4 -del végzett redukció királis centrumot nem érintett, így a kapott 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomerek térszerkezete megegyezik a bizonyított térszerkezetű 16-hidroximetil-17-hidroxi-szteroidokéval (36a, 37a, 38a, 39a).

A 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diolo (27a, 26a, 50a, 51a) birtokában lehetőségünk volt a megfelelő 16-metil-17-hidroxi-5 α -androsztán-3-on izomerek (32a, 30a, 54a, 55a) előállítására is.

A 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diolo (27a, 26a, 50a, 51a) piridinben ecetsavanhidriddel, 3,17-diacetátokká (27d, 26d, 50d, 51d) alakítottuk át, majd metanolban KOH jelenlétében, kontrollált körülmények között a diacetátok szelektív dezacetilezését végeztük el. Így megkaptuk a 17-monoacetátokat (27c, 26c, 50c, 51c).

Amennyiben a dihidroxi (27a, 26a, 50a, 51a) vegyületek acetilezését kontrollált körülmények között végeztük, úgy a 3-acetátokhoz (27b, 26b, 50b, 51b) jutottunk.

Mind az acetilezés, mind a dezacetilezés szelektív végrehajtására az adott lehetőséget, hogy mindkét reakció a C-3-as helyzetben gyorsabban játszódik le, mint az ugyancsak szekunder, de erősen térgátolt C-17-es hidroxi- illetve acetoxicsopornál.

A diacetátok ^1H -NMR-spektumában a C-17-es helyzetű proton dublettjének egyes izomerekre jellemző csatolási állandói – az irodalmi adatokkal összhangban [87, 102] – a következőképpen alakulnak:

$$J_{16\alpha\text{H},17\alpha\text{H}}=10,0\text{Hz} > J_{16\beta\text{H},17\alpha\text{H}}=7,6\text{Hz} > J_{16\beta\text{H},17\beta\text{H}}=5,8\text{Hz} > J_{16\alpha\text{H},17\beta\text{H}}=1,5\text{Hz}$$

A 16 β -metil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-diacetát (27d) és részlegesen dezacetileződött származékának (27c) ^1H -NMR-spektrumát összehasonlítva látható,

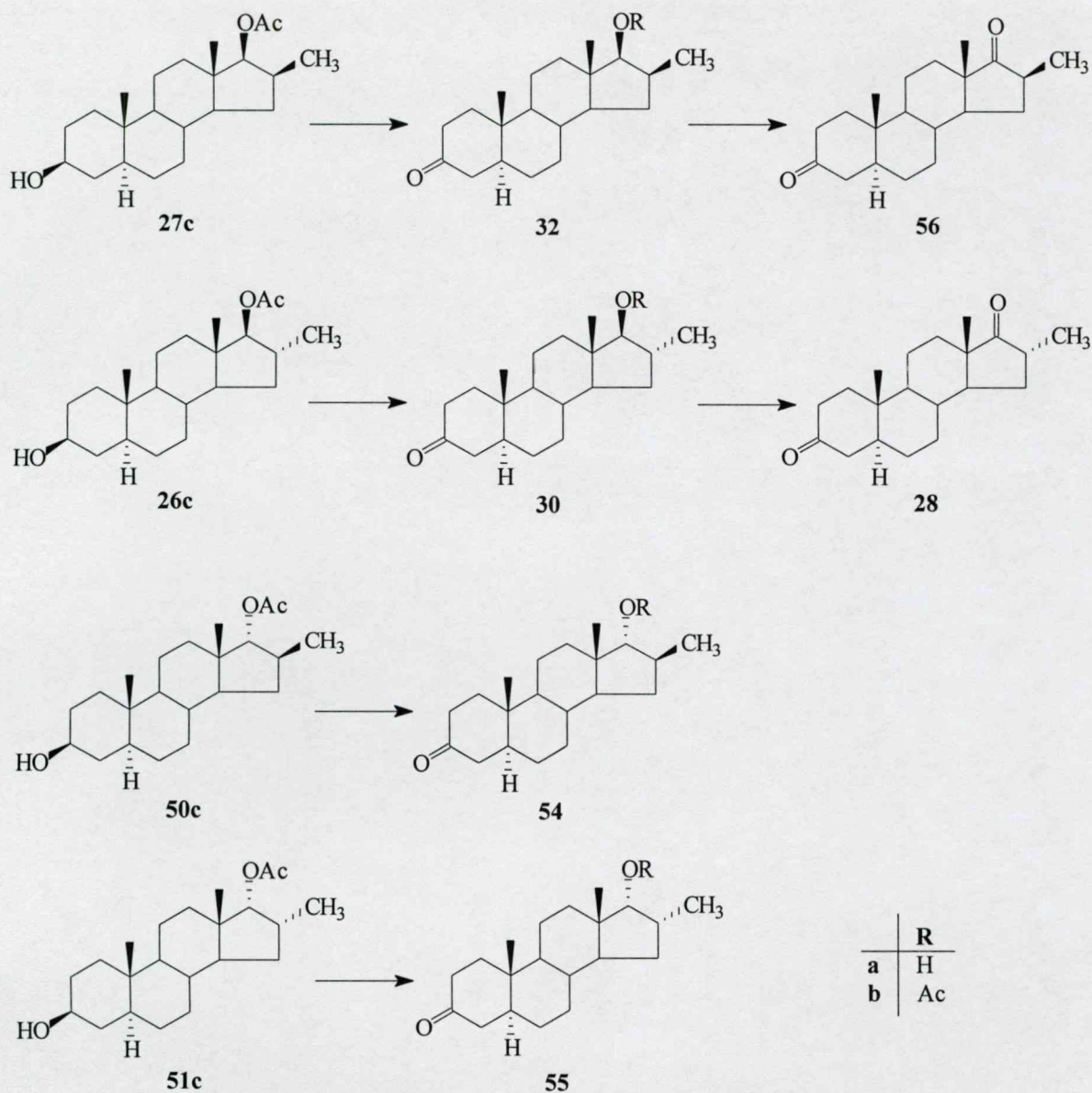
hogy a 2,02 ppm kémiai eltolódású acetyl-methyl jel eltűnt, a C-3-as szénatomon lévő α -helyzetű proton multiplettje 4,68 ppm helyett 3,59 ppm-nél található, miközben a C-17-es szénatom hidrogénjének dublettje változatlan maradt.

Ha a 16 β -methyl-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol (**27a**) és 3-monoacetátjának (**27b**) ^1H -NMR-spektrumát hasonlítjuk össze, láthatjuk, hogy a diol C-3-as hidrogénjének 3,54-3,65 ppm között megjelenő multiplettje **27b** spektrumában 4,68 ppm-nél található, míg a C-17-es proton dublettje **27a** és **27b** spektrumában egyaránt 3,60 ppm-nél jelenik meg.

A szabad C-3-as hidroxilfunkció Jones-oxidációjával majd az azt követő hidrolízissel a 16-methyl-17-hidroxi-5 α -androsztán-3-on izomereket (**32a**, **30a**, **54a**, **55a**) kaptuk meg, **32a** és **30a** további Jones-oxidációjával a 16 α - és 16 β -methyl-5 α -androsztán-3,17-diont (**56**, **28**) állítottuk elő. (13. Ábra) Mivel az oxidáció gyors volt, a 16-methyl-17-keton rendszer izomerizációja nem következett be.

Az 2. és 3. Táblázatban szereplő saját és irodalmi adatok összehasonlításából kitűnik, hogy a 17 β -acetoxi-16 α -methyl-5 α -androsztán-3-on (**30b**) általunk mért olvadáspontja 10 °C-kal magasabb, fajlagos forgatási értéke 46-tal alacsonyabb, mint azt *Ruggieri* és munkatársai [54] leírták. Az általuk alkalmazott módszernél több lépésben is bekövetkezhett a 16-methyl-17-ketonokra jellemző izomerizáció. Egyrészt a 3 β -acetoxi-16 α -methyl-5 α -androsztán-17-on (**24b**) C-3-as acetoxycsoportjának hidrolízisekor, másrészt a 16 α -methyl-5 α -androsztán-3,17-dion (**28**), 3-pirrolidin-énaminná (**29**) való átalakításakor, illetve ennek NaBH_4 -es redukciójakor.

A 16 α -methyl-17-ketonnak a lúgos közegű átalakítása lehetőséget adott a termodinamikailag stabilabb 16 β -methyl-17-ketonná való részleges izomerizálódásra. Az egyensúlyi elegy redukciójával kapott 16 α -methyl-17 β -hidroxi vegyület (**30a**) így a *Ruggieri* és munkatársai által követett módszer szerint jelentős 16 β -methyl-17 β -hidroxi vegyületet (**32a**) is tartalmazhatott. A forgatási értékek additivitásából számolva ez 63% **32b** jelenlétét mutatja.



13. Ábra

A 4. és 5. Táblázat tartalmazza azoknak az izomer módosulatoknak a fizikai adatait, amelyek az irodalomban eddig ismeretlenek.

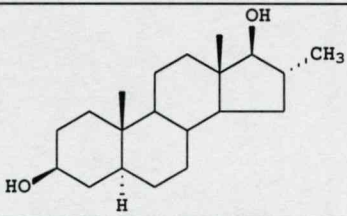
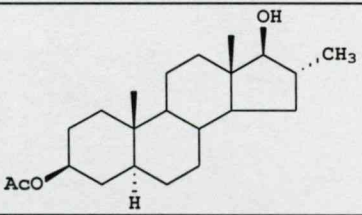
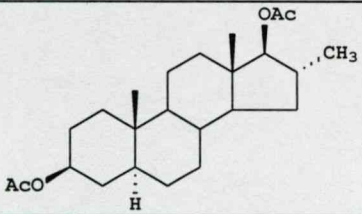
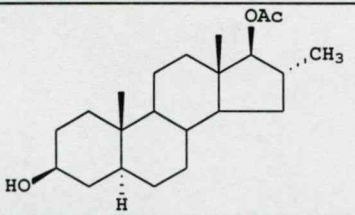
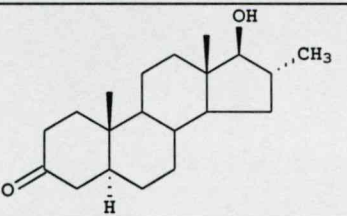
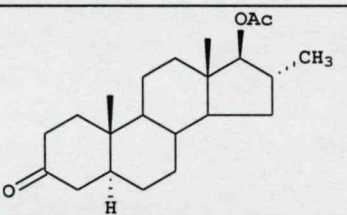
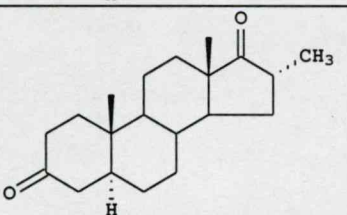
A Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Önálló Osztály kutatólaboratóriumában elvégezték az általunk előállított 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol, a 16-metil-17-hidroxi-5 α -androsztán-3-on és a 16-metil-5 α -androsztán-3,17-dion izomereinek androgén receptorhoz való *in vitro* kötődési vizsgálatát. A vizsgálatokat a korábban már leírt módszer szerint [77] kasztrált

patkány prosztatamirigyének felhasználásával hajtották végre. Meghatározták az IC₅₀ értékeket, amely a vizsgált vegyületek azon koncentrációját jelenti, amely 50%-ban gátolja a radioligandként alkalmazott [³H]-metiltrienolon (R1181, 17β-hidroxi-17α-metilösztro-4,9,11-trién-3-on) receptorhoz való kötődését. Az IC₅₀-ból számítható a receptorhoz való relatív kötődés erőssége: RBA%= IC₅₀(R1881)/IC₅₀(inhibitor).

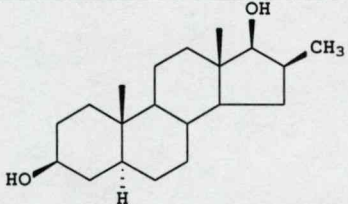
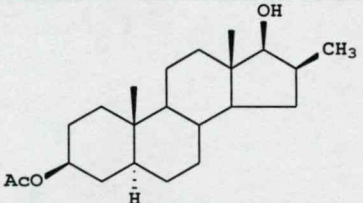
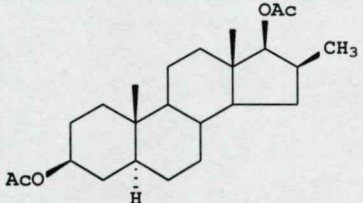
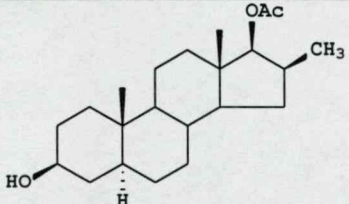
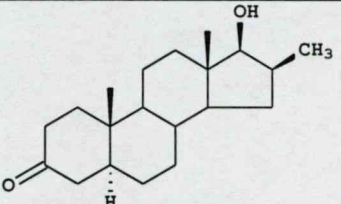
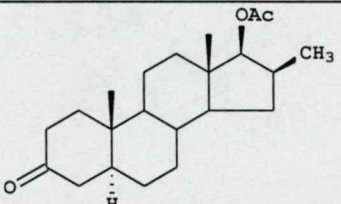
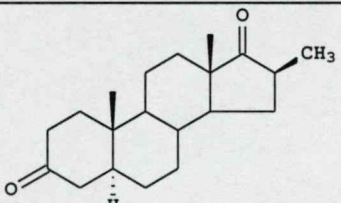
A vizsgált vegyületek és a 16-os helyzetben szubsztituálatlan 5α-androsztán-3β,17β-diol illetve 17β-hidroxi-5α-androsztán-3-on mint referenciavegyületek IC₅₀ és RBA értékei az 1. Táblázatban vannak összefoglalva. Látható, hogy míg a 17β-hidroxi-5α-androsztán-3-on erősen kötődik a receptorhoz (RBA=72,5%), a 16β-metilcsoport bevitele 6,4%-ra, 16α-metil szubsztituens viszont még jelentősebben: 1,8%-ra csökkenti az androgén receptorhoz való kötődés erősségét. A másik referenciavegyület, az 5α-androsztán-3β,17β-diol RBA értéke 1,3%, melyet még ennél is jobban lecsökkent mind a 16β- (0,33%), mind a 16α-metilcsoport (0,15%) jelenléte. A 17α-hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületeink gyakorlatilag nem kötődnek az androgén receptorhoz.

Vegyület	Koncentráció (nM)	IC ₅₀ (nM) ±SD	RBA (%)
R1881	0,5-5,0	1,53±0,12	100
5α-androsztán-3-on	1,0-10	2,11±0,70	72,5
5α-androsztán-3β,17β-diol	50-500	115±15	1,3
27a	200-2000	460±65	0,33
26a	500-2000	993±50	0,15
50a	500-2000	>1000	<0,15
51a	500-2000	>1000	6,4
32a	10-200	24±3,0	1,8
30a	10-200	83±16	<0,15
54a	500-2000	>1000	<0,15
55a	500-2000	>1000	<0,15
56	500-2000	>1000	<0,15
28	200-2000	>1000	<0,15

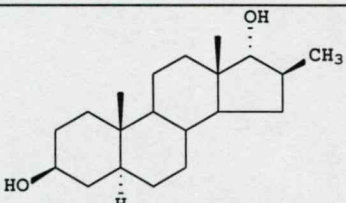
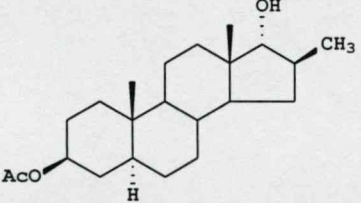
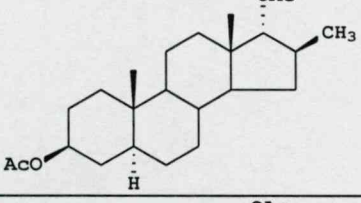
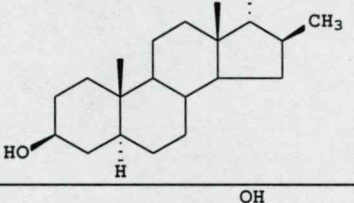
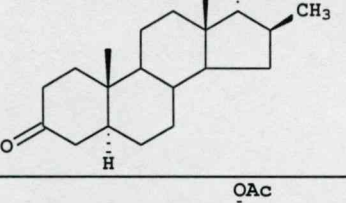
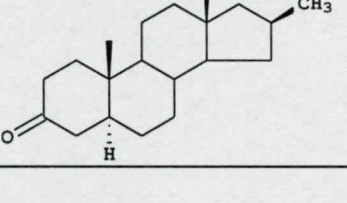
1. Táblázat

		Saját mérés		Irodalmi adatok	
		<i>O.p. (°C)</i>	$[\alpha]_D$	<i>O.p. (°C)</i> [54]	$[\alpha]_D$ [54]
26a		182-184	-12	179-181	-15
26b		168-171	-20	159-161	-21
26d		140-142	-49	141-143	-49
26c		134-136	-45	-	-
30a		150-153	+11	156-157	+9
30b		180-182	-28	173-174	+18
28		159-161	+105	156-158	+90

2. Táblázat

		Saját mérés		Irodalmi adatok	
		<i>O.p. (°C)</i>	$[\alpha]_D$	<i>O.p. (°C)</i> [54]	$[\alpha]_D$ [54]
27a		198-199	+13	194-196	+11
27b		161-163	+2	159-161	+3
27d		119-120	+16	127-129	+12
27c		172-175	+37	-	-
32a		186-189	+35	184-186	+33
32b		185-187	+47	180-182	+47
56		160-162	+115	163-164	+115

3. Táblázat

		Saját mérés		Irodalmi adatok	
		<i>O.p. (°C)</i>	$[\alpha]_D$	<i>O.p. (°C)</i>	$[\alpha]_D$
50a		243-245	-	-	-
50b		178-180	-8	-	-
50d		114-117	+8	-	-
50c		174-175	+16	-	-
54a		193-197	+33	-	-
54b		148-152	+42	-	-

4. Táblázat

		Saját mérés		Irodalmi adatok	
		O.p. (°C)	[α] _D	O.p. (°C)	[α] _D
51a		265-267	-	-	-
51b		159-161	-27	-	-
51d		155-157	0	-	-
51c		172-173	+3	-	-
55a		224-225	+9	-	-
55b		137-140	+25	-	-

5. Táblázat

2.3. A 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol izomerek (50, 51) inverziós észterképzési módszerrel történő előállítása

A 16 α - és 16 β -metil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol izomerek (26a, 27a) – melyek az irodalomban is ismertek – viszonylag könnyen előállíthatóak voltak, hiszen a 3 β -acetoxi-16-hidroximetilén-5 α -androsztán-17-on redukciójával közvetlenül keletkezett a két 16-hidroximetil-17 β -hidroxi vegyület (36, 37). Ezek 16-*p*-tolilszulfoniloximetil származékainak LiAlH₄-es redukciója vezetett a két C-16 epimer metilszteroidhoz (26a, 27a). A másik két 16-hidroximetil-17 α -hidroxi izomer előállítása és így a megfelelő 16-metil származékokká átalakítása hosszabb úton volt csak megvalósítható.

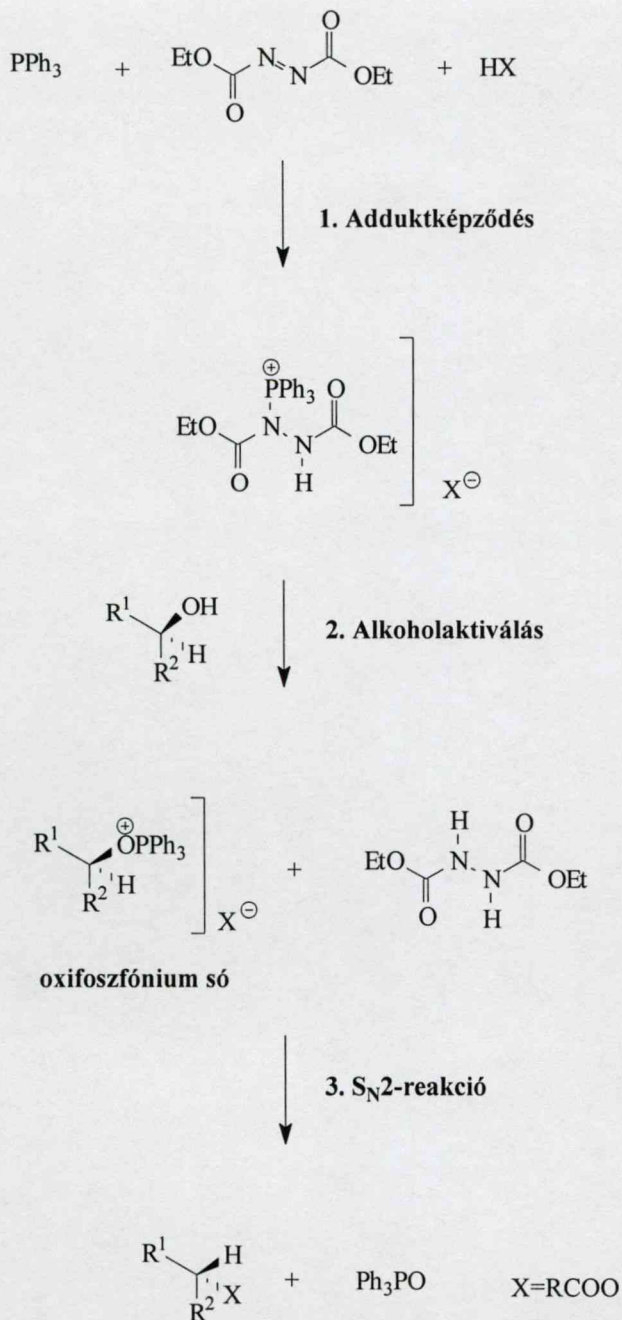
A 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol izomerek (50, 51) szintézisére ezért egy másik módszert is kidolgoztunk, amely szerint a könnyebben hozzáférhető 16-metil-17 β -hidroxi vegyületek C-17-es hidroxilcsoportjának inverziójával jutunk a 16-metil-17 α -hidroxi izomerekhez.

2.3.1. Irodalmi áttekintés

Mitsunobu és munkatársai [107] 1967-ben írták le azt az alkohol és egy alkalmas nukleofil komponens trifenil-foszfin és azodikarbonsav-dietilészter jelenlétében lejátszódó reakcióját, amely a királis szekunder alkoholok inverziójával jár.

Az 1981-ben megjelent összefoglaló munkájában *Mitsunobu* a reakció lefutására a következő mechanizmust javasolta [108]:

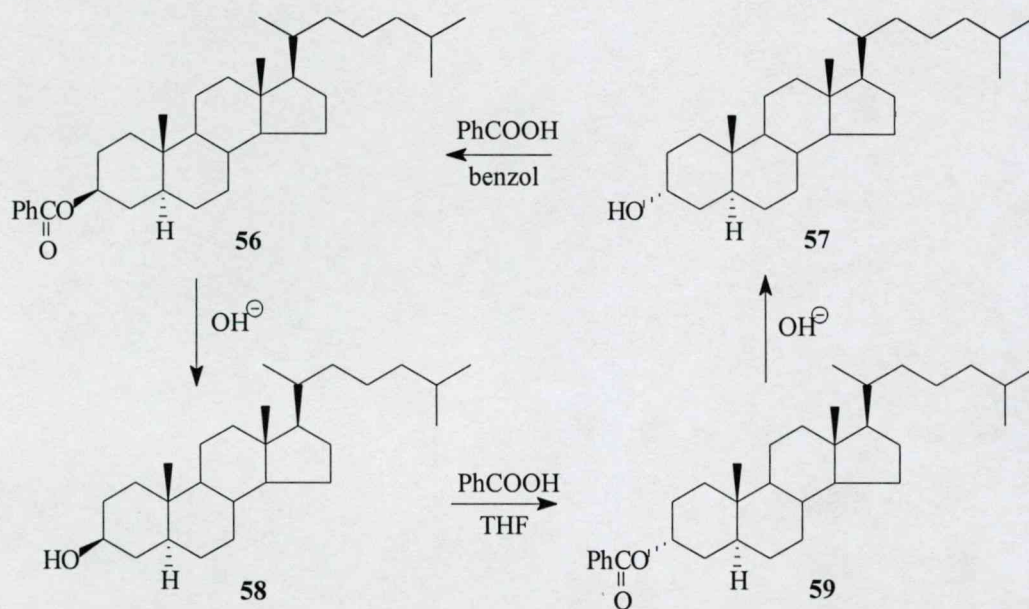
Első lépésben a nukleofil komponens jelenlétében a trifenil-foszfin és az azodikarbonsav-dietilészter reakciója során foszfor-nitrogén kötés alakul ki, létrehozva egy kvaterner foszfónium sót. A következő lépésben ez az addukt az alkohollal az oxifoszfónium só közttermékhez vezet szén-oxigén kötés kialakulása közben. A reakció utolsó lépése a nukleofil komponens S_N2-típusú támadása az oxifoszfónium sóra. A végeredmény egy inverzióval lejátszódó észterképzési reakció. (14. Ábra)



14. Ábra

Bár a legtöbb esetben a szekunder alkoholok inverziója a Mitsunobu-reakció klasszikus kísérleti körülményei között sikeresen megvalósítható, bizonyos esetekben azonban – így a reaktív centrum közelében elhelyezkedő nagy térkitöltésű csoportok térgátló hatása [109-110] vagy elektronvonzó csoportok jelenléte miatt – a reakció nem játszódik le.

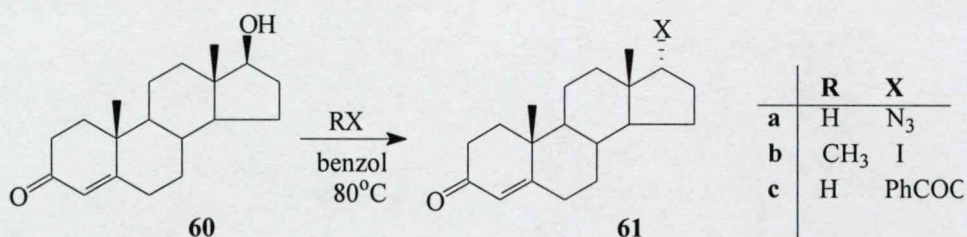
Irodalmi adatok szerint az oldószernek bizonyos esetekben fontos szerepe lehet a reakció hatékonyságában. *Loibner* és *Zbiral* [111] azt tapasztalta, hogy míg az 5 α -kolesztán-3 β -ol (**58**) inverziója THF-ban benzoessavval könnyen megvalósítható, addig az axiális hidroxilcsoportot tartalmazó 5 α -kolesztán-3 α -ol (**57**) Mitsunobu-inverziója ilyen körülmények között nem játszódik le. Amikor azonban THF helyett oldószerként benzolt alkalmaztak, 73 %-os nyeredékkal keletkezett a 3 β -benzoát (**56**). (15. Ábra) Ugyanígy a tesztoszteron (**60**) térgátolt 17 β -hidroxilcsoportjának Mitsunobu-reakciója is az oldószernek THF-ről benzolra való cseréjével volt megvalósítható, ami egyúttal a hőmérséklet 80 °C-ra való emelését is lehetővé tette. (16. Ábra)



15. Ábra

Dodge és munkatársai [112] a térgátolt mentol Mitsunobu-inverziójának vizsgálata kapcsán szintén megerősítették, hogy bizonyos oldószerek alkalmazása kedvezményezettebb (THF, benzol) másokkal (CH₂Cl₂, CH₃CN) szemben.

Az irodalmi adatok szerint az alkalmazott karbonsav savi erősségének is fontos szerepe van a reakció hatékonyságában. Amikor a benzoessavat *p*-nitrobenzoessavra cserélték, jelentős növekedést tapasztaltak a nyeredékben [110].



16. Ábra

Térgátolt alkoholok Mitsunobu-reakciójában a monoklór-ecetsav is hatékonyabbnak bizonyult a gyengébb savakkal szemben [113]. *Dodge* és munkatársai [112] vizsgálták a karbonsavak szerepét a térgátolt mentol Mitsunobu-reakciójában, és megállapították, hogy egyértelmű összefüggés van az alkalmazott karbonsav savi erőssége és a reakció – nyeredékben kifejezett – hatékonysága között. Az erősebb karbonsav jobb nyeredékkel adja a kívánt terméket.

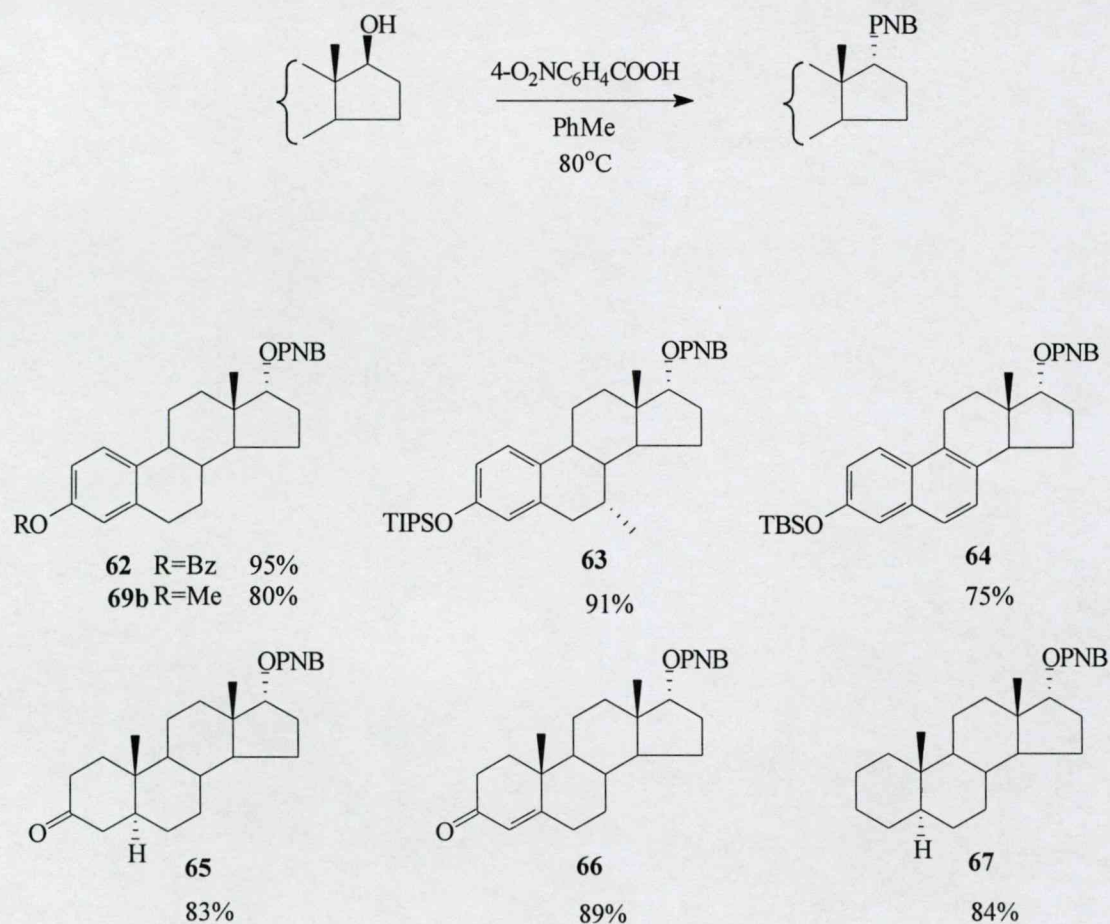
A szteránváz különböző helyén lévő hidroxilcsoport inverziós észterképzési reakciójának számos irodalmi példája ismert. Az eredményekből kitűnik, hogy a reakció teljesítőképessége nagymértékben függ a hidroxilcsoport vázon elfoglalt helyétől és térállásától. Előnyt élveznek azok a helyek, melyek szomszédságában nincsenek nagy térkitöltésű csoportok, továbbá az ekvatoriális hidroxilcsoportok reaktivitása jóval meghaladja az axiális helyzetűekét. A leghatékonyabb az A/B *transz* gyűrűanelláció esetén ekvatoriális 3β-hidroxilcsoport Mitsunobu-reakciója, mely a különböző nukleofilekkel általában jó nyeredékkel szolgáltatja a 3α-szubsztituált terméket [114-121]. Az ellentétes konfigurációjú axiális 3α-hidroxilcsoport reakciókészsége azonban sokkal kisebb, amint arról *Loibner* és *Zbiral* már említett munkájában beszámolt [111].

Az epesavak szelektív átalakítására is lehetőség van hidroxilcsoportjaik különböző reaktivitása folytán, megfelelő körülmények között C-3-as helyzetben szelektíven következik be az inverziós észterképzés, miközben a C-7-es és C-12-es hidroxilcsoportok változatlanok maradnak [122-123].

A térgátolt 17β-hidroxilcsoport inverziós észterképzési reakciója a korábbi irodalmi adatok tanúsága szerint nehezen megvalósítható. Ebben az esetben az

átalakításhoz a szokásosnál erélyesebb kísérleti körülményekre van szükség. Míg *Bose* és munkatársai [114] THF-ban szobahőmérsékleten benzoessavval nem tudták végrehajtani a 17 β -hidroxilcsoport Mitsunobu-típusú inverzióját, *Loibner* és *Zbiral* [111] benzolban 80 °C-on sikeresen előállították a 17 α -benzoátot (**61c**).

Dodge és *Lugar* [124] a térgátolt 17 β -hidroxilcsoport Mitsunobu-reakcióját különböző A/B gyűrűt tartalmazó szteroidok esetén kitűnő nyeredékkal valósította meg toluolban 80 °C-on, amikor nukleofilként *p*-nitro-benzoessavat alkalmazott.



17. Ábra

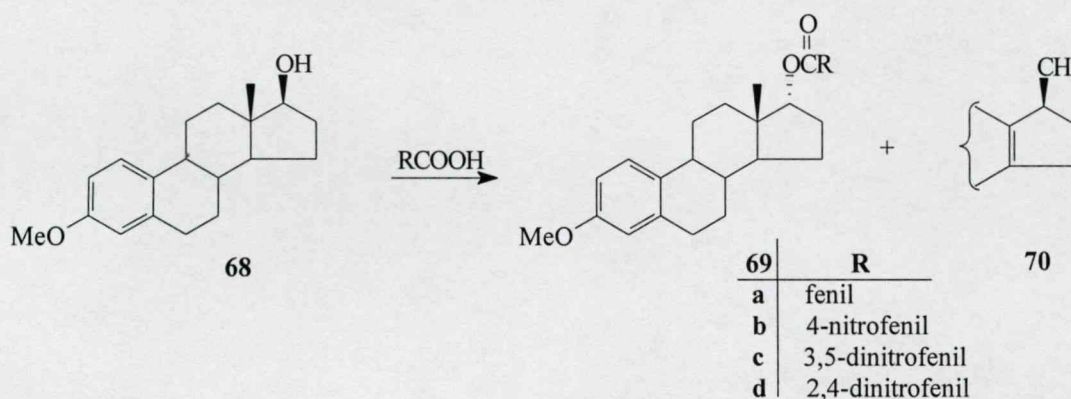
A célul kitűzött 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol izomerek előállításához a mindkét szomszédos szénatomján metilcsoportot tartalmazó, ezért erősen térgátolt 16-metil-17 β -hidroxi vegyületek Mitsunobu-típusú reakciójára van szükség. A nagymértékű térgátlással szemben előnyt jelent a 17 β -hidroxilcsoport "kvázi-ekvatoriális" térállása.

A legalkalmasabb kísérleti körülmények kidolgozása céljából először a kevésbé térgátolt 3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**68**) mint modellvegyület inverziós észterképzési reakcióját vizsgáltuk meg különböző oldószerben, különböző karbonsavat alkalmazva nukleofil komponensként. Az itt hatékonynak mutató körülményeket alkalmaztuk az ugyancsak modellvegyületként szolgáló 16-metil-3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**15**, **16**) két izomerének Mitsunobu-reakciójára, illetve a célvegyületeink előállítására.

2.3.2. Kísérleti eredmények tárgyalása

2.3.2.1. A 3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**62**) inverziós észterképzési reakciója

A szomszédos anguláris metilcsoport jelenléte folytán térgátolt 17 β -hidroxilcsoport inverziójára a legalkalmasabb feltételek kidolgozása céljából végrehajtottuk a Mitsunobu-reakciót 4-nitro-, 2,4-dinitro- és 3,5-dinitro-benzoesav, valamint a szubsztituálatlan benzoésav alkalmazásával három különböző oldószerben: toluolban, klórbenzolban és hexametil-foszforsav-triamidban.



18. Ábra

Minden esetben a kiindulási alkoholhoz képest 2,5 ekvivalens karbonsavat, trifenilfoszfint és azodikarbonsav-dietilésztert alkalmaztunk. Az elektronszívó nitrocsoporthoz tartozó benzoésavszármazékokkal végrehajtva a Mitsunobu-reakciót, mindhárom oldószer alkalmazásával lényegesen jobb nyeredéssel kaptuk a 17 α izomer észterét (**69**), mint a szubsztituálatlan benzoésav esetén. (6. Táblázat)

Kiugró eredményt lehetett elérni a viszonylag nagy savi disszociációs állandójú 2,4-dinitro-benzoésav alkalmazásával, mely 92 %-os nyeredékkal szolgáltatva a 17 α -(2',4'-dinitro-benzoát)-ot. Mindegyik reakciónál kimutatható volt – esetenként csak nyomnyi mennyiségben – egy telítetlen melléktermék (70), mely a szubsztitúciós reakciót kísérő Wagner-Meerwein-átrendeződéssel magyarázható. Amint a 6. Táblázat adataiból látható, a toluol és a klórbenzol alkalmas oldószernek bizonyultak, míg a hexametilfoszforsav-triamid alkalmazásával egyrészt kisebb nyeredékeket lehetett elérni, másrészt a reakcióelegy feldolgozása is nehezebb volt. A kapott 17 α -észterek alkalikus hidrolízisével kapott termék azonos volt az irodalomban ismert 3-metoxiösztro-1,3,5(10)-trién-17 α -ollal (71) [92].

	RCOOH	pK _s	toluol	klórbenzol	HMPTA
69a	C ₆ H ₅ COOH	4,17	34%	22%	36%
69b	4-O ₂ NC ₆ H ₄ COOH	3,40	81%	78%	62%
69c	3,5-di-O ₂ NC ₆ H ₃ COOH	2,82	81%		
69d	2,4-di-O ₂ NC ₆ H ₃ COOH	1,42	92%	91%	36%

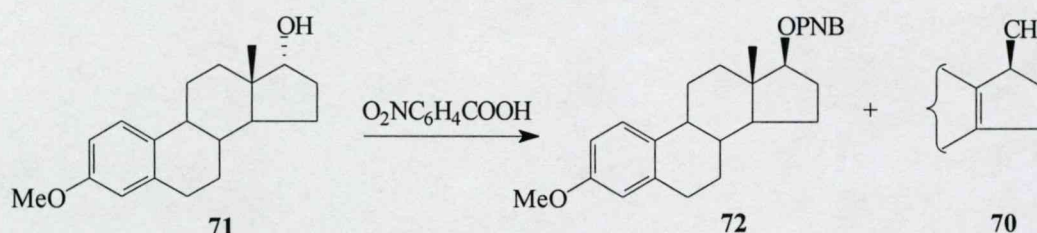
6. Táblázat

Összehasonlításképpen megkíséreltük a 3-metoxiösztro-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (71) C-17-es hidroxilcsoportjának inverzióját 4-nitro-benzoésavval, toluolban és klór-benzolban. Mindkét esetben csak nagyon gyenge: 5%-os, illetve 4%-os nyeredékkal keletkezett a 17 β -(4-nitro-benzoát) (72), fő termékként (60%-kal) a Wagner-Meerwein-átrendeződéssel értelmezhető 17 β -metil-3-metoxi-18-*nor*-ösztro-1,3,5(10),13(14)-tetraén keletkezett (70). Ebben a vegyületben a C-17-es szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport térállását a legkisebb változás elvének megfelelően 17 β -nak találtuk [92].

A 17 α -hidroxi szteroid inverziós észterképzési reakciójának Wagner-Meerwein-átrendeződéssel járó mellékreakcióját azzal értelmezzük, hogy amikor a

17 α -oxifoszfónium só kialakul, ennek β -helyzetből való támadása erősen térgátolt. Az oxifoszfónium rendszer az alkalmazott kísérleti körülmények között elbomlik, a keletkező karbokation Wagner-Meerwein-átrendeződéssel stabilizálódik.

A 17 β - és 17 α -helyzetű hidroxilcsoport Mitsunobu-reakciójának összehasonlításából kitűnik, hogy az oxifoszfónium só kialakulására mindkét esetben van lehetőség. A reakció kimenetelét meghatározó lépés a nukleofil S_N2 támadása, hiszen ha az oxifoszfónium só kialakulása is gátolt volna, a kiindulási anyagot kaptuk volna vissza. Tapasztalatunk szerint a kiindulási vegyület (68 ill. 71) mindkét esetben csaknem teljesen átalakult.



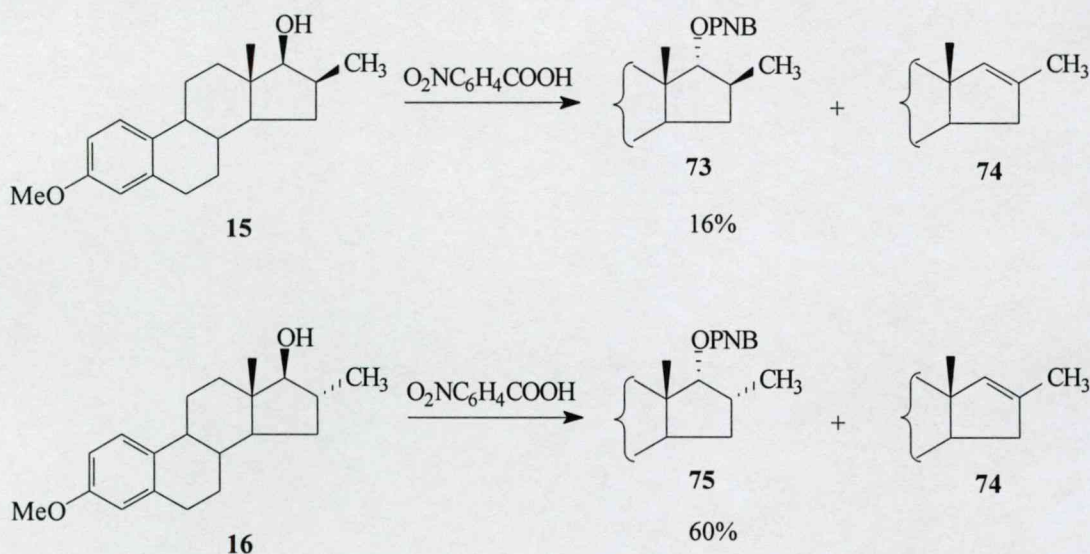
19. Ábra

2.3.2.2. A 16 α - és 16 β -metil-3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol inverziós észterképzési reakciója

Mivel a térgátolt 17 β -hidroxilfunkció inverziója sikeresen megvalósítható volt a Mitsunobu-reakció körülményeinek alkalmas megválasztásával, megvizsgáltuk a reakció teljesítőképességét az erősen térgátolt 16-metil szubsztituált származékok esetén is. A 16-os helyzetben szubsztituálatlan 3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (68) Mitsunobu-reakciója 2,4-dinitrobenzoesavval eredményezte a legjobb nyeredékkal az inverziós terméket, ezért a 16-metil-3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -olok (15, 16) inverzióját is megkíséreltük ezzel a viszonylag erős savi komponenssel. A 2,4-dinitrobenzoesav alkalmazása azonban nem vezetett eredményre.

4-Nitro-benzoesavval végrehajtva a reakciót, 16%-os nyeredékkal kaptuk, a 16 β -metil-17 α -(4-nitro-benzoátot) (73). Meglepően magas nyeredéket tapasztaltunk a 16 α -metil-3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (16) átalakításánál *p*-nitro-

benzoesavval, amikor 60 %-os hozammal keletkezett a 16 α -metil-17 α -(4-nitrobenzoát) (75). Melléktermékként mind a 16 α -, mind a 16 β -izomer átalakításánál kis mennyiségben (5%) izolálni tudtuk az eliminációval keletkező 16-metil-3-metoxiösztrea-1,3,5(10),16-tetraént (74). A 16-metil-3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 α -ol-(*p*-nitro-benzoát) izomerek (73, 75) alkalikus hidrolízisével megkaptuk az irodalomban ismert 16-metil-3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 α -ol vegyületeket [95].



20. Ábra

A Mitsunobu-reakció többlépéses folyamatában két helyen is meghatározó lehet a szomszédos csoportok térgátló hatása. Egyrészt az oxifoszfónium só kialakulását akadályozhatja a nagy kiterjedésű fenilcsoportok és a hidroxilcsoport szomszédságában elhelyezkedő szubsztituensek kölcsönhatása, másrészt a már kialakult oxifoszfónium rendszer S_N2 típusú támadását gátolhatják a szubsztituensek.

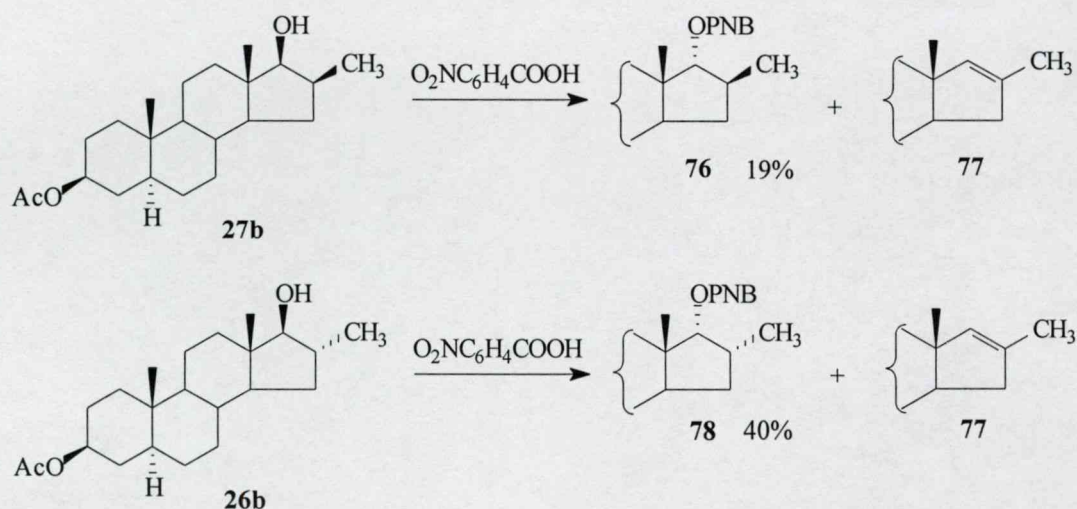
A 16-os helyzetben szubsztituálatlan vegyületek esetén a kísérleti eredmények azt valószínűsítik, hogy a meghatározó folyamat az S_N2 lépés, az erősen térgátlott 16-metil származékok esetén azonban más a helyzet. A 16 β -metil-ösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (15) Mitsunobu-reakciója esetén a 17 β -helyzetű hidroxilcsoporton az oxifoszfónium só kialakulása a két szomszédos ugyancsak β -

helyzetű metilcsoport jelenléte miatt sokkal gátoltabb, mint a 16 α -izomer esetén, ahol a 16 α -metilcsoport jóval távolabb helyezkedik el a reaktív centrumtól. Ezzel magyarázható a két izomer inverziójánál kapott nagy nyeredékbeli különbség. A nukleofil komponens S_N2 támadása a már kialakult oxifoszfónium sóra viszonylag könnyen bekövetkezik, hiszen a szubsztitúcióval versengő eliminációs folyamat csak kis mennyiségű (5%) telítetlen vegyületet (74) eredményezett. Az inverzióval át nem alakult vegyület nagy része – kevés telítetlen vegyület mellett – kiindulási anyagként volt visszanyerhető.

A 16-metil-17 α -hidroxi vegyület két izomerében a 17 α -hidroxilcsoport átalakíthatóságát is megvizsgáltuk a Mitsunobu-reakció kísérleti körülményei között *p*-nitro-benzoésav alkalmazásával. Mindkét esetben nyomnyi mennyiségű eliminációs termék mellett a kiindulási vegyületet nyertük vissza, a 17 β -(*p*-nitro-benzoát) nem volt kimutatható.

2.3.2.3. A 16 α - és 16 β -metil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát (27b, 26b) inverziós észterképzési reakciója

Az erősen térgátolt 16-metil-3-metoxisztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol vegyületek inverziójára alkalmas kísérleti körülményeket – *p*-nitro-benzoosav, toluol, 80 °C, 2 óra – alkalmazva a megfelelő 16-metil-17 β -hidroxi vegyületekből (27b, 26b) 40%-os ill. 19 %-os nyeredékkal előállítottuk a 16 α - és 16 β -metil-17 α -(*p*-nitro-benzoát) izomereket (76, 78), melyek hidrolízisével megkaptuk a korábban más úton már előállított 16 α - és 16 β -metil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diolt (50a, 51a).



21. Ábra

3. **Biológiailag aktív ösztránvázas vegyületek előállítása**

3.1. **A 16-szubsztituált ösztradiol származékok szintézise**

A 16-hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomerek (36a, 37a, 38a, 39a) előállításánál és az izomerek térszerkezetének megállapításánál nyert tapasztalatok alapján a vizsgálatainkat kiterjesztettük az ösztránvázas vegyületekre is. 16-hidroximetil-3-metoxiösztro-1,3,5(10)-trién-17-ol lehetséges négy izomerének előállítását korábban a Szerves Kémiai Tanszék Szteroidkémiai Kutatócsoportja megvalósította, az izomerek térszerkezetét megállapította [91-92].

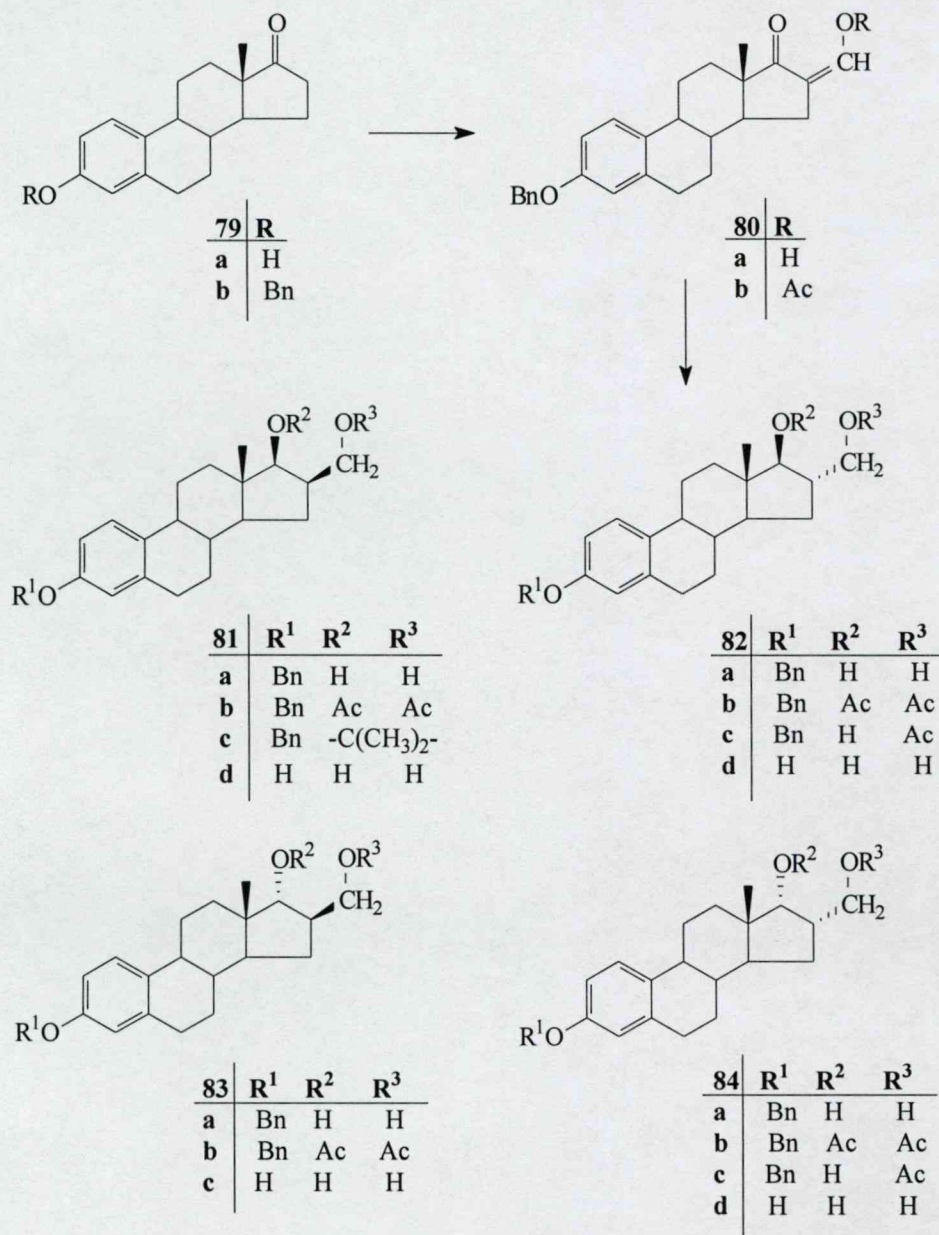
Az irodalomban több közlemény számolt be arról, hogy a 16-os helyzetben közepes szénatomszámú alkil-, vagy szubsztituált alkilcsoportot hordozó ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol származékok antiösztrogén tulajdonsággal rendelkeznek [79-81]. A leírt vegyületek kémiai szerkezetére az volt jellemző, hogy a C-16-os alkilcsoport az alkalmazott előállítás eredményeként α , míg a C-17-es hidroxilcsoport β -helyzetű volt. A lehetséges további három izomerrel nem történt vizsgálat.

Ezek a farmakológiai eredmények vezettek arra, hogy a 16-hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol lehetséges négy izomerjét (81a, 82a, 83a, 84a) előállítsuk, és velük összehasonlító jellegű farmakológiai vizsgálatokat végezzünk.

3.1.1. **16-hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol izomerek (81a, 82a, 83a, 84a) előállítása**

Az ösztron C-3-as helyzetű hidroxilfunkcióját benzilcsoporttal védtük, amely a reakciósor végén hidrogenolízissel könnyen eltávolítható. Az így kapott ösztron-benzilétert (79b) az 5 α -androsztán sorban végrehajtott reakcióval azonos módon Claisen-kondenzációval 16-hidroximetilén származékká (80a) alakítottuk 94 %-os nyeredékkal, melyet KBH₄-del etanolban redukáltunk. Ilyen körülmények között két fő és egy kisebb mennyiségben keletkező harmadik termék képződését tapasztaltuk,

50:45:5 arányban, 92 %-os össznyeréssel. Itt is abból a feltételezésből indultunk ki, hogy a C-17-es keton redukciója elsősorban β -helyzetű hidroxilcsoportot eredményez, ezért a fő termékek konfigurációja $16\beta,17\beta$ (**81a**) és $16\alpha,17\beta$ (**82a**).



22. Ábra

Az izomerelegyet katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében acetonnal forraltuk, így a redukció egyik fő terméke – mely a *cisz* izomer kell, hogy legyen – gyűrűs acetonid származékává (**81c**) alakult, míg a másik két redukciós termék -a *transz* diolok- változatlanok maradtak. A redukció során kis mennyiségben

keletkező vegyületben (83a) az újonnan kialakult aszimmetriacentrumok konfigurációja tehát $16\beta,17\alpha$ -nak feltételezhető. A *cisz* vegyület acetamidja (81c) a *transz* izomerektől alumínium-oxidon kromatográfiásan könnyen elválasztható volt, majd az acetamid híg savas hidrolízisével visszakaptuk a diolt (81a). A két *transz* izomer (82a, 83a) keverékét acetonban feloldottuk, az oldatból kemény kristályok formájában tisztán kivált a $16\alpha,17\beta$ -diol (82a) nagy része. Az anyalúgot bepárlás után szilikagél oszlopon *terc*-butil-metil-éterrel kromatografáltuk, így tisztán megkaptuk a $16\beta,17\alpha$ izomert (83a) is. A sztereokémiai tisztaság diolok diacetátjait is elkészítettük ecetsavanhidriddel piridines közegben. A $16\beta,17\beta$ vegyület diacetátjának (81b) $^1\text{H-NMR}$ -spektrumában a C-17-es szénatomhoz kapcsolódó hidrogén 4,90 ppm-nél 10,1 Hz-es csatolási állandóval megjelenő dublettje megerősíti a szubsztituensek β,β elrendeződését. A másik két vegyület (82b, 83b) esetében a 4,75 ppm-nél lévő 8,1 Hz csatolási állandójú, valamint a 4,71 ppm-nél látható 2,0 Hz-es csatolási állandójú dublett szintén összhangban áll a szubsztituensek $16\alpha,17\beta$ illetve a $16\beta,17\alpha$ térállásával.

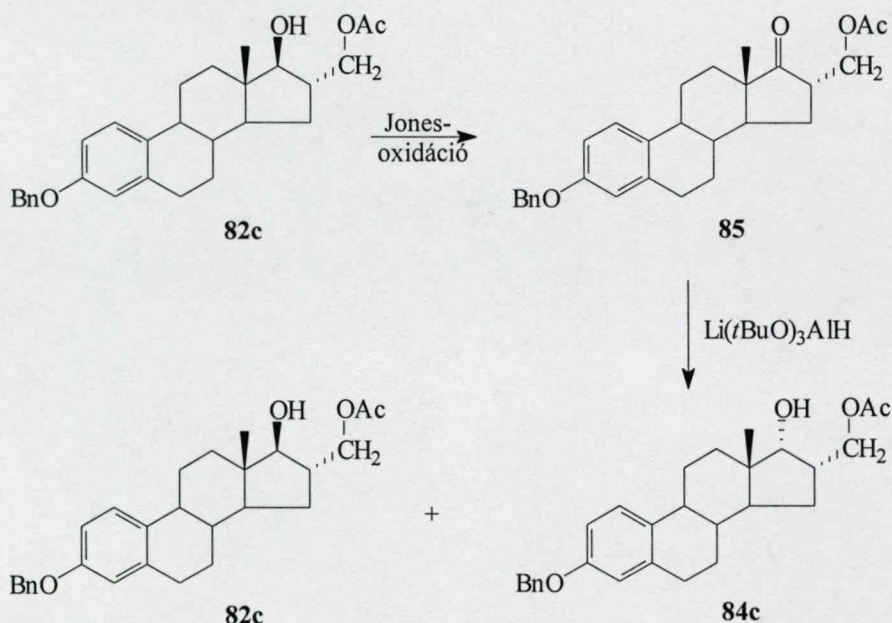
Mivel a 16-hidroximetilén-17-eton redukciója során a lehetséges négy izomer 16-hidroximetil-17-hidroxi izomer helyett csak három izomer keletkezett, elhatároztuk a negyedik, $16\alpha,17\alpha$ izomer (84a) előállítását. A teljes izomersor birtokában így összehasonlító fiziológiás vizsgálatra nyílt lehetőség.

Kézenfekvőnek látszott a $16\alpha,17\beta$ izomer 16-acetoxi-17-*p*-tolilszulfonátjának – a korábbi módon alkalmazott – szomszédcsoporthézag részvételével történő átalakítása. Tekintettel arra, hogy ebben az esetben a szolvólízis során nyert, Wagner-Meerwein átrendeződéssel értelmezhető termékek nem hasznosíthatók, egy új módszert alkalmaztunk.

Az újólag alkalmazott átalakítás a C-17-es ketonok nagy térkitöltésű komplex fémhidriddel történő redukciója, amely során $16\alpha,17\alpha$ izomer is keletkezik, az ugyancsak képződő $16\alpha,17\beta$ izomer visszavihető a reakcióba.

A 3-benziloxi- 16α -hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién- 17β -ol (82a) primer hidroxilcsoportját ecetsav-anhidriddel piridinben szelektíven acetileztük, a terméket

(82c) Jones-reagenssel oxidáltuk, így kaptuk a 3-benziloxi-16 α -acetoximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-17-ont (85). Ennek redukciója tri-*terc*-butoxi-lítium-alumínium-hidriddel dietil-éterben két izomer terméket eredményezett 4:1 arányban: a kiindulási 3-benziloxi-16 α -acetoximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (82c) (és az eddig ismeretlen negyedik izomert, a 3-benziloxi-16 α -acetoximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-17 α -olt (84c), melyek kromatográfiás módszerrel könnyen szétválaszthatóak voltak. A 3-benziloxi-16 α -acetoximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (82c) Jones oxidáció után visszavihető a redukciós folyamatba, így ismételt oxidációs-redukciós lépések után a 3-benziloxi-16 α -acetoximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (84c) felszaporítható. Az újonnan előállított negyedik izomernek is elkészítettük a diacetátját (84b); ennek $^1\text{H-NMR}$ -spektrumában a C-17-es hidrogén 5,10 ppm-nél megjelenő dublettje 5,5 Hz-es csatolási állandóval a szubsztituensek 16 α ,17 α térállását támasztja alá [92].



23. Ábra

Az újonnan előállított 16 α -acetoximetil-3-benziloxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (84c) *Zemplén* szerinti dezacetilezése után birtokunkban volt a négy 3-benziloxi-16-hidroximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-17-ol izomer (81a, 82a, 83a, 84a).

Ezeket Pd/C jelenlétében etanolban hidrogenolízisnek vetettük alá, így megkaptuk a C-3 helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó 16-hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol izomereket (**81d**, **82d**, **83c**, **84d**), melyek alkalmasak voltak receptorkötődési vizsgálatok elvégzésére.

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében elvégezték az előállított négy izomer nyúl uterusból preparált ösztrogén és progeszteron ill. patkány prosztatából származó androgén receptorhoz való kötődésének *in vitro* radioligandumos vizsgálatát. Referenciavegyületként [³H]-ösztradiolt, [³H]ORG2058-at (16 α -etil-21-hidroxi-progeszteron) illetve [³H]-dihidrotesztoszteront alkalmaztak.

A négy vegyület ösztrogén receptorhoz való relatív kötődési affinitás (RBA) értékeit az ösztradiolhoz mint referenciavegyülethez viszonyítva a 7. Táblázat tartalmazza. A leghatékonyabb ösztrogén származék a négy izomer közül a 16 β -hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (**81d**), de az ösztrogén receptorhoz való affinitása még ennek is két nagyságrenddel kisebb (RBA=1,44%), mint az ösztradiolnak.

A vizsgált vegyületek gyakorlatilag alig gátolják a referenciavegyületként alkalmazott [³H]ORG2058 progeszteron receptorhoz való kötődését.

Figyelemre méltó azonban, hogy a 16 β -hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (**81d**) és a 16 α -hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (**82d**) sokkal erősebben kötődnek az androgén receptorhoz (K_i =660,9nM ill. K_i =834,2 nM), mint a másik két izomer **83c** és **84d** (K_i >100 nM). (7. Táblázat)

Vegyület	K_i [nM]			
	ÖR	AR	PR	RBA
Ösztradiol	1,19 \pm 0,53	>100000	1532 \pm 102	100
81d	82,32 \pm 6,53	660,9 \pm 58,9	3398 \pm 249,5	1,44
82d	215,3 \pm 47,6	834,2 \pm 127,3	>100000	0,62
83c	814,4 \pm 79,5	>100000	>100000	0,14
84d	213,3 \pm 35,7	>100000	6242 \pm 567	0,44

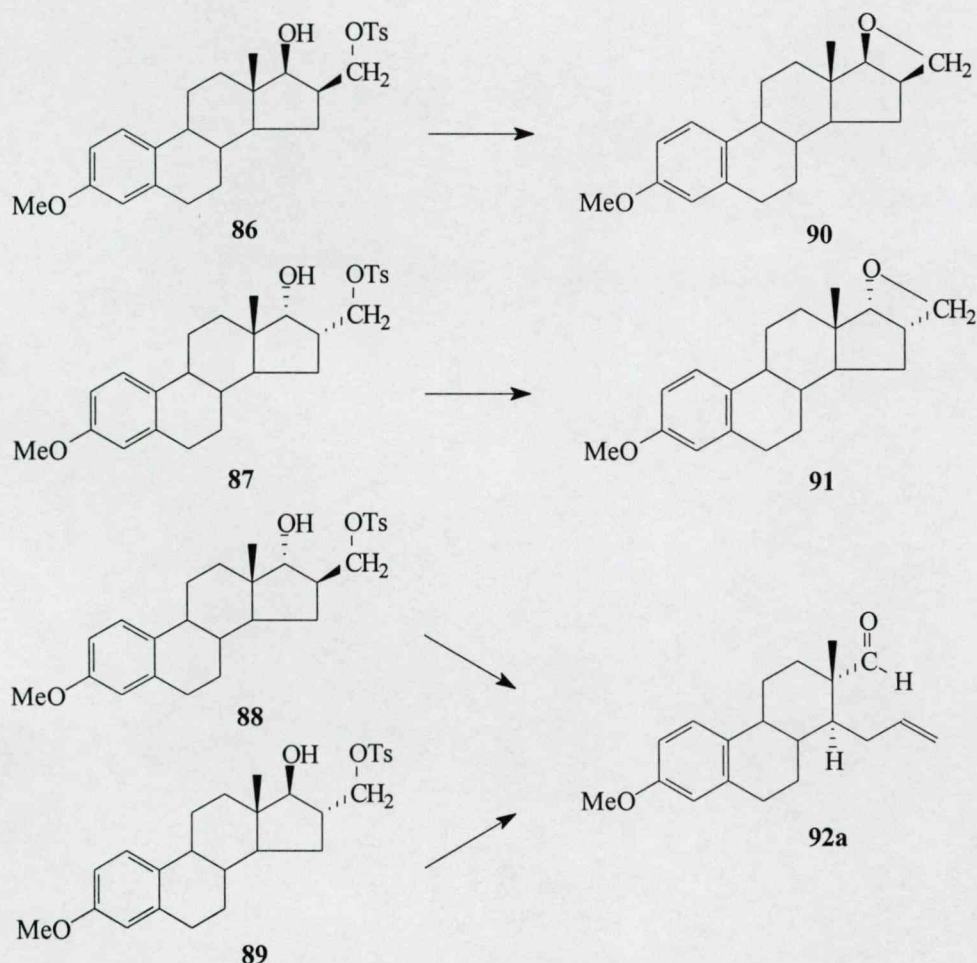
7. Táblázat

3.2. Közepes gyűrűtagszámú ösztroonszármazékok szintézise Heck-reakcióval

3.2.1. Irodalmi áttekintés

A 16-hidroximetil-17-hidroxi szteroidok továbbalakítására számos lehetőség kínálkozik, belőlük alkalmas szintonekvivalensek nyerhetők.

A 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-17-hidroxi származékok *cisz* és *transz* izomerjei lúgos metanolízis során eltérő módon reagálnak [125-127]. A *cisz* elrendeződésű származékok a D-gyűrűhöz kondenzált oxetánokká (**90**, **91**) alakulnak, míg a *transz* izomerek az 1,3-halohidrinek esetében *Grob* [128] által megfigyelt és értelmezett törvényszerűségnek megfelelően ugyanahhoz a D-szeko származékhoz (**92a**) vezetnek.



24. Ábra

A fragmentálódással képződő vegyület (92a) továbbalakítására többféle lehetőség kínálkozik, mivel térben közel egy telítetlen oldalláncot és egy formilcsoportot tartalmaz. A Szerves Kémiai Tanszék Szteroidkémiai Kutatócsoportjában a két funkciós csoport együttes ciklizációjával halogéntartalmú és heterociklusos származékok előállítását valósították meg [129-131].

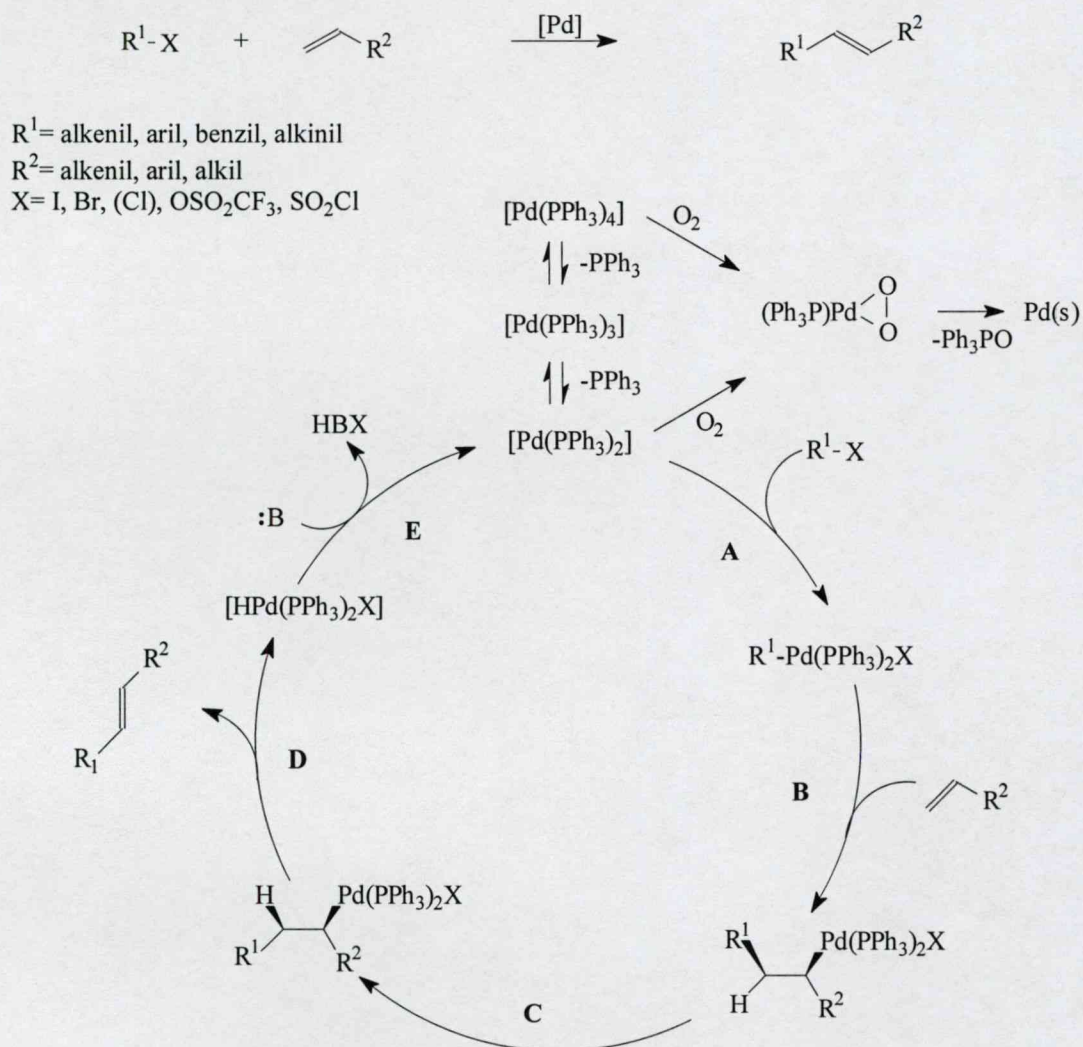
A formilcsoport és a kettős kötés együttes jelenléte ezen kívül lehetőséget nyújt új, megnövelt tagszámú D-gyűrűt tartalmazó ösztránvázas vegyületek előállítására is. Az irodalomban található néhány példa a 7-tagú D-dihomo szteroidok előállítására [132-133], a 8- és 9-tagú D-gyűrűt tartalmazó ösztránvázas vegyületek azonban ismeretlenek.

A D-szeko származék újbóli gyűrűzárásához szén-szén kötés kialakítására van szükség. A vegyületben lévő kettős kötés lehetőséget nyújt az 5- és 6-tagú gyűrűrendszereknél igen hatékony, de a magasabb tagszámú gyűrűs vegyületek előállítására is alkalmas intramolekuláris Heck-reakció alkalmazására.

Az 1960-as évek végén amerikai és japán kutatók kifejlesztettek egy hatékony palládium katalizálta olefinek és vinil-, aril- vagy benzil-halogenidek között létrejövő szén-szén kötés kialakítására alkalmas reakciót [134-136], amely során az olefin vinilhelyzetű hidrogénje cserélődik – szubsztituált – vinil-, aril- vagy benzilcsoportra hidrogénhalogenid kilépése közben. A szakirodalomban Heck-reakcióként ismertté vált eljárás azóta az egyik legfontosabb szén-szén kapcsolási reakcióvá vált [137-138].

Az általánosan elfogadott elképzelés szerint (25. Ábra) a katalitikusan aktív részecske a koordinatív telítetlen 14-elektronos palládium(0)-komplex [139-142], melyben ligandumként valamilyen gyenge donor (általában tercier foszfin) szerepel. A komplex *in situ* keletkezik a tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-ból, amely oldatban egyensúlyban van a trisz(trifenilfoszfin)palládium(0)-val és a szabad trifenilfoszfinnal. Ebből újabb molekula trifenilfoszfin lehasadása vezet a katalitikusan aktív bisz(trifenilfoszfin)palládium(0)-hoz. Az oxigénre érzékeny tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) helyett gyakoribb a stabilabb palládium(II)-

diklorid vagy palládium-acetát alkalmazása, amely a reakcióközegben (pl. a jelenlévő trifenilfoszfin hatására) palládium(0)-vá redukálódik. Bizonyos esetekben a Pd foszfin-komplexeinél stabilabb dibenzilidénaceton-, acetilaceton-palládium(0) komplexeket is használnak.



25. Ábra

A reakció első lépésében a halogénvegyület oxidatív addíciója [143-144] (A) következik be a koordinatív telítetlen palládium(0)-kompleyre létrehozva egy σ -aril- vagy σ -alkenilpalládium(II)-komplext. A megnövekedett elektrofilitású komplex könnyebben fogad koordinációs szférájába egy alként, valószínűleg az egyik ligandum kicserélésével. Ha az aril (vagy alkenil) csoport és az alkén *cis*-orientációban helyezkednek el a palládiumon, az alkén rotációja "in plane"

koordinációhoz vezet és a σ -aril- vagy σ -alkenil-palládium kötés *szin*-elrendeződéssel inzertálódik a szén-szén kettős kötésre. A *szin*-addíció (B) eredményeként egy négycentrumú átmeneti állapoton keresztül jön létre a σ -(β -aril)- vagy σ -(β -alkenil)-alkilpalládium komplex.

A következő lépésben egy belső rotációnak (C) kell történnie a korábbi kettős kötés mentén, hogy az egyik β -hidrogén szinperiplanáris orientációban helyezkedjék el a halopalládium-csoporthoz képest. Így a végterméket eredményező β -hidrid-elimináció *szin*-elrendeződéssel játszódhat le. A *szin*-elimináció (D) reverzibilis, melynek során általában a termodinamikailag stabilabb (E)-alkén keletkezik, ha a kapcsolás a láncvégi szénatomon következik be. A kilépő hidridopalládium-halogenidből a jelenlévő bázis a hidrogén-halogenid megkötésével regenerálja a katalitikusan aktív komplexet (E), amely részt vesz a következő katalitikus ciklusban. (25. Ábra)

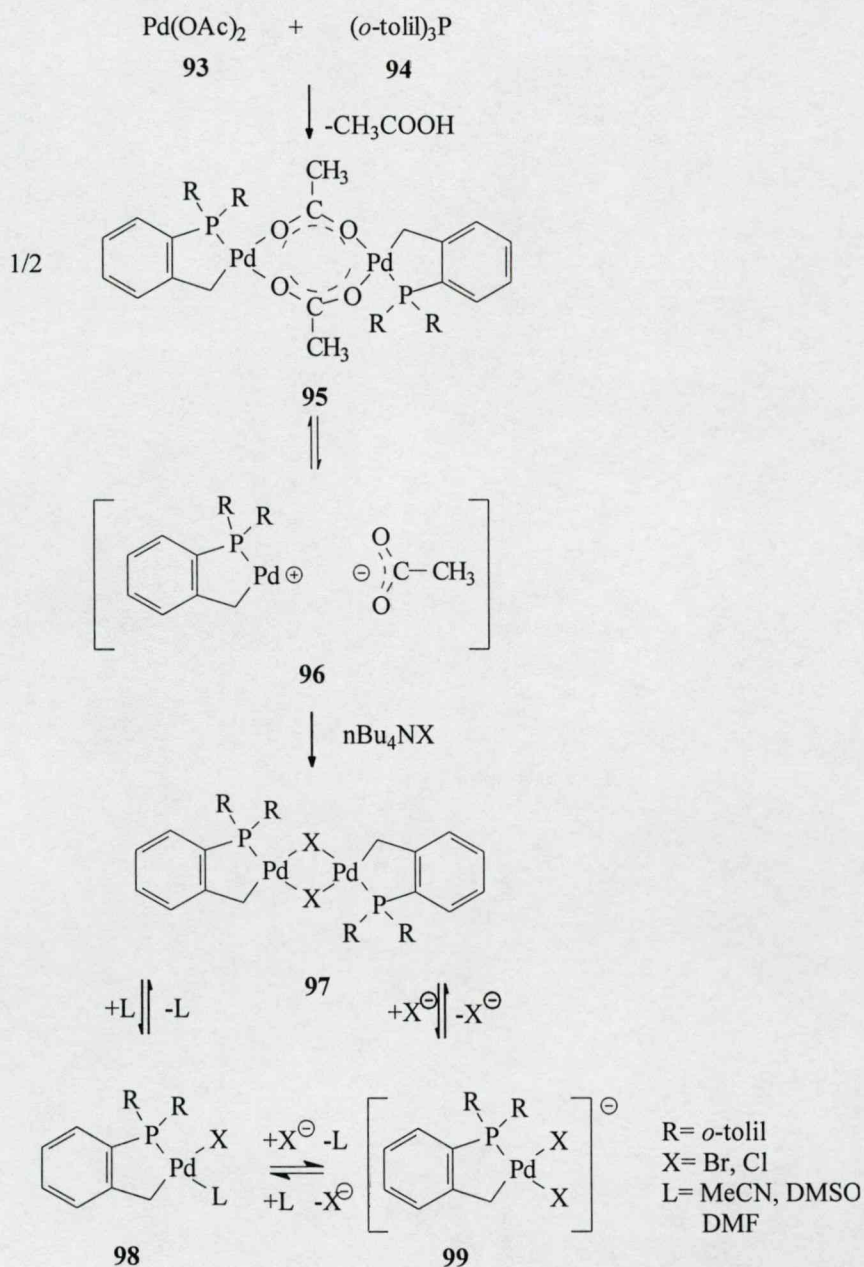
A klasszikusan alkalmazott katalizátoroknak oxigénre való érzékenységén kívül számos kedvezőtlen tulajdonságuk van:

- Kicsi a termikus stabilitásuk, 100 °C-nál magasabb hőmérsékleten katalitikusan inaktív fém-palládium képződése közben bomlanak.
- Viszonylag nagy mennyiségű katalizátor szükséges, mivel kicsi a turnover number (TON) -értékük*.
- Csak a drága jodidok, vagy triflátok reakcióját katalizálják, klórvegyületek nem alakíthatók át a klasszikus Heck-reakció körülményei között.

Herrmann és Beller [145-147] 1994-ben új katalizátor koncepciót fejlesztett ki, amikor palládium-acetátból (93) és tri(*o*-tolil)foszfinból (94) ciklusos palládium-vegyületet (95) állított elő, mely az említett hátrányok kiküszöbölésére alkalmas igen hatékony katalizátornak bizonyult. A vegyületnek kristályos állapotban acetáthidakkal összekapcsolt dinukleáris szerkezete van (95), mely oldatban az

* TON: mol termék / mol katalizátor

oldószer molekulák, illetve a jelenlévő halogenidionok részvételével a katalitikusan aktív monomerekké (**98**, **99**) alakul.



26. Ábra

Ebben az esetben a reakció mechanizmusa valószínűleg eltér a klasszikus elképzeléstől, nincs kísérleti bizonyíték arra vonatkozóan, hogy ebben az esetben is a Pd(II) redukciójából származó Pd(0)-komplex lenne a katalitikusan aktív

részecske. Feltételezik, hogy a $\text{Pd(II)} \rightarrow \text{Pd(IV)}$ átalakulás megy végbe a katalízis folyamatában.

Az eltérő mechanizmust támasztja alá az is, hogy az egy-egy arányban alkalmazott palládium-acetát/tri-(*o*-tolil)foszfin sokkal kevésbé hatékony katalizátorrendszer, mint az ugyanezekből a komponensekből előre elkészített ciklusos palládiumvegyület (95).

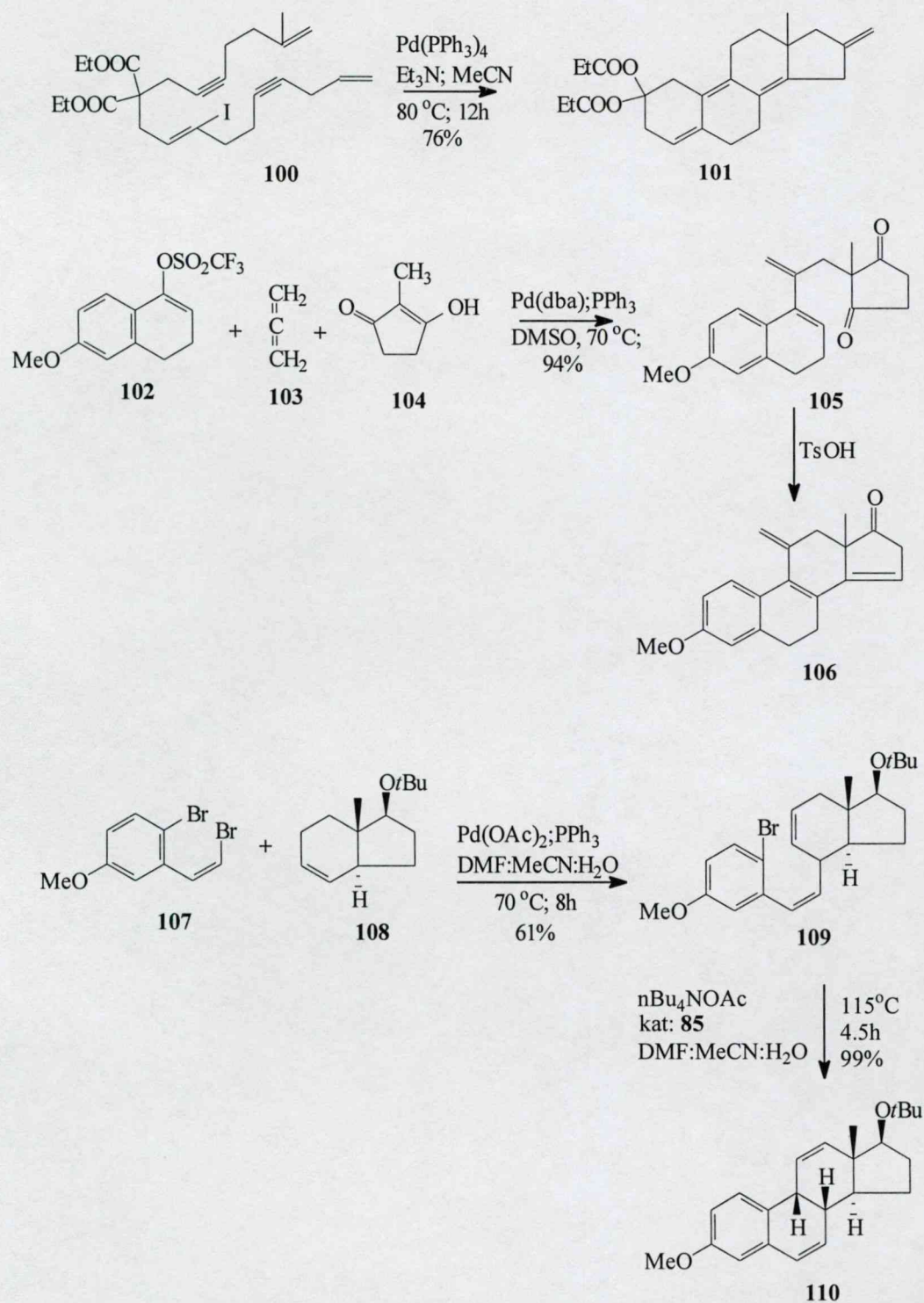
Az új típusú katalizátor a következő előnyökkel rendelkezik [146]:

- Nagy a termikus stabilitása, ezért magas hőmérsékleten végrehajtott reakciókban is alkalmazható (több órás 140 °C-os melegítés sem okoz palládiumkiválást).
- Nem igényel további foszfin-adagolást, míg a hagyományosan alkalmazott palládium-acetát/trifenilfoszfin rendszerek esetén a foszfint feleslegben alkalmazzák a katalizátor stabilizálására.
- Szokatlanul kis koncentráció elegendő aktivált arilbromidok kapcsolási reakciójához (kb. $5 \cdot 10^{-3}$ mol%), a szokásos katalizátorokból 0,5-5 mol% szükséges.
- Foszfor-szén kötése hasadás még a leggyakrabban alkalmazott 130 °C-os reakcióhőmérsékleten sem jelentős, így a nyeredéket csökkentő mellékreakcióknak is kicsi a valószínűsége.
- Palládiumkatalizálta rokonreakciókhoz, így például az arilboronsavak és halogénvegyületek között lejátszódó Suzuki-reakcióhoz is alkalmas.
- Az olcsó arilkloridok kapcsolási reakcióját is lehetővé teszi. A kloridok esetében 120 °C felett palládiumkiválás történhet, ami tetrabutilammónium-bromid hozzáadásával megelőzhető.

A Heck-reakciót mint hatékony C-C kapcsolási reakciót a szteroidszintézisben is sikerrel alkalmazzák.

Negishi [148] és munkatársai többszörösen telítetlen jódvegyületből (100) állították elő az ösztánvázast 101-et. (27. Ábra)

Gautier [149] C-nukleofil (**104**) jelenlétében a **102** triflát allénhez való kapcsolásával jutott a C-szekoszteroid **105**-höz, melynek gyűrűzárása vezetett a többszörösen telítetlen **106**-hoz. (27. Ábra)



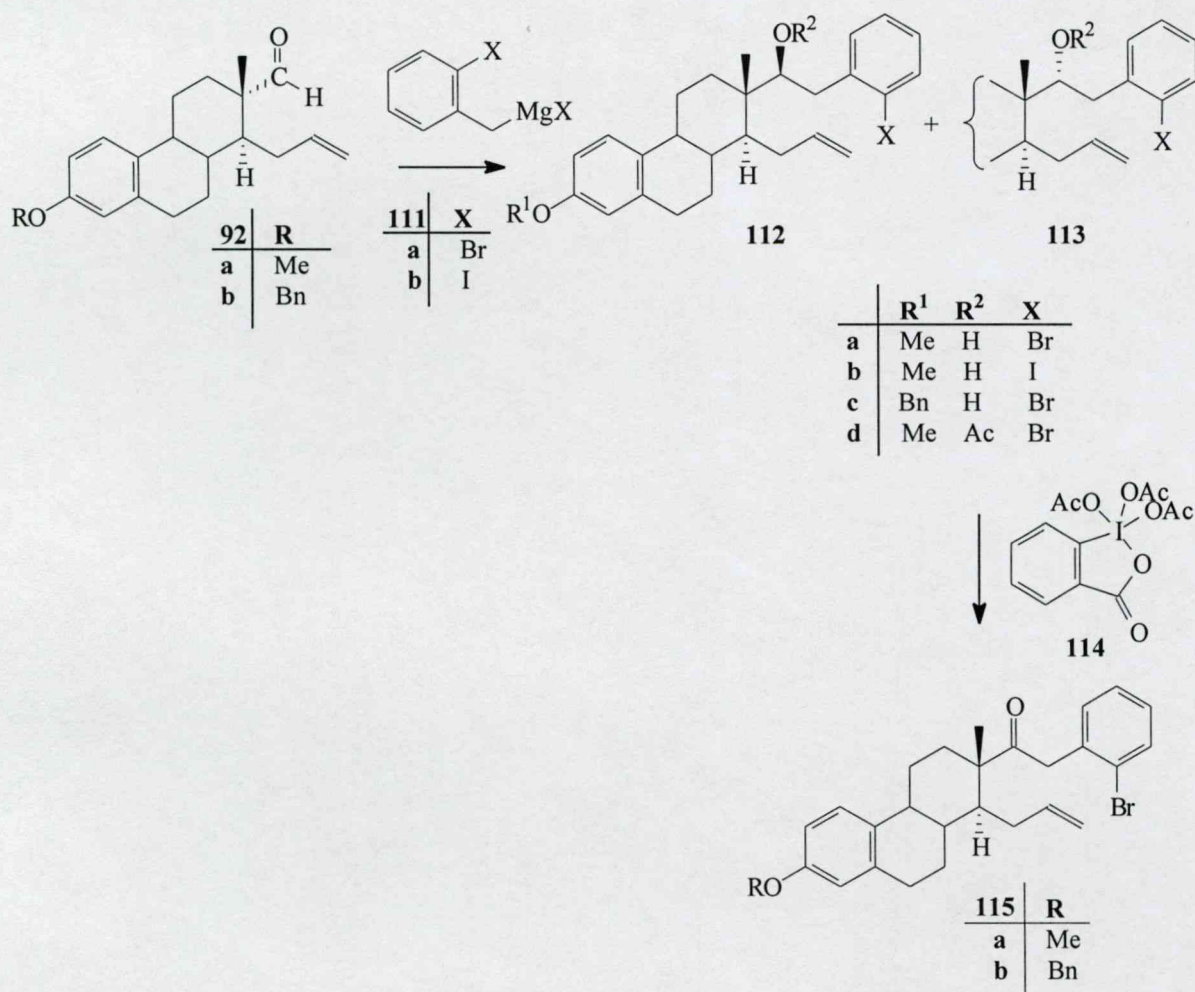
27. Ábra

Tietze [150-151] és munkatársai egy inter- és egy azt követő intramolekuláris Heck-reakcióval állították elő a B/C-*cisz* gyűrűanellációt tartalmazó ösztradiol származékot (110). A szintézis második, intramolekuláris lépéséhez katalizátorként a Herrmann és Beller által kifejlesztett palládiumciklust (95) alkalmazták és kvantitatív nyeredékkal kapták a végterméket. (27. Ábra)

A felsorolt irodalmi példák a könnyen képződő hattagú gyűrűk kialakítására adtak példát. Nem szteránvázás vegyületek esetében azonban magasabb tagszámú gyűrűs rendszereket is előállítottak Heck-reakcióval [152-156].

3.2.2. Kísérleti eredmények tárgyalása

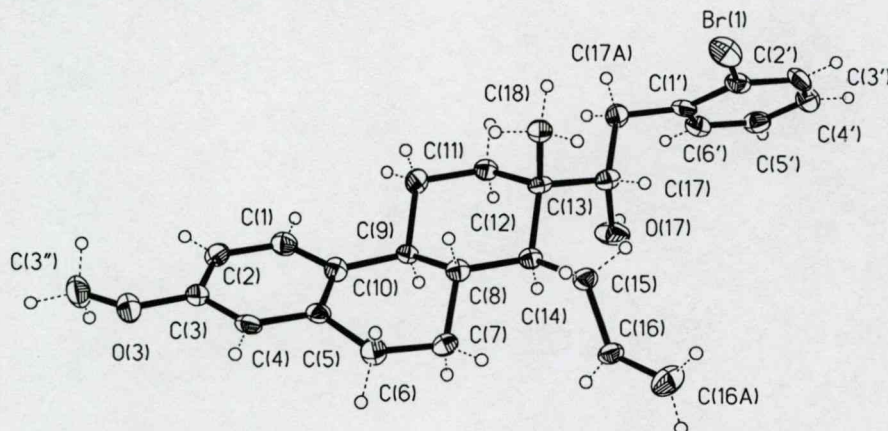
Munkánk során végrehajtottuk a **92a** D-szekoszteroid szelektív Grignard-reakcióját *o*-brómbenzil-bromiddal illetve *o*-jódbenzil-jodiddal. A szelektív reakcióra a benzil helyzetű halogén aromás halogénhez viszonyított jóval nagyobb reaktivitása adott lehetőséget. Mindkét esetben jó nyeredéssel (94% illetve 75%) kaptuk a két diasztereomer alkohol (**112a** és **113a** illetve **112b** és **113b**) keverékét. (28. Ábra)



28. Ábra

A keverék ¹H-NMR-spektrumából a C-18-as anguláris metilcsoport jelének intenzitásaránya alapján a 17S és 17R konfigurációjú diasztereomerek aránya mindkét esetben 2:1-nek adódott. Az izomerek oszlopkromatográfiásan elválaszthatóak voltak; a tiszta 17S-konfigurációjú **112a** kiváló kristályosodási

készsége lehetőséget nyújtott szerkezetének röntgendiffrakciós módszerrel történő egzakt bizonyítására is.



Megkíséreltük a Grignard-reakcióban nagyobb mennyiségben keletkező 17S konfigurációjú brómvegyület (**112a**) intramolekuláris Heck-reakcióját a Herrmann-Beller-féle katalizátorral (**95**), tetrabutilammónium-acetát jelenlétében DMF-acetonitril-víz (5:5:1) elegyben 120 °C-on. Négy órás melegítés után az összes kiindulási anyag átalakult; számos nem azonosított melléktermék mellett főtermékként (20%) a kettős kötést transz helyzetben tartalmazó 9-tagú gyűrűs **118** keletkezett és csak 16% ill. 9%-kal tudtuk izolálni a 8-tagú gyűrűt tartalmazó kettőskötés izomer **116a**-t és **117a**-t. A kettőskötés izomerek AgNO₃-tal kezelt szilikagélen oszlopkromatográfiásan elválaszthatóak voltak. Az analóg jódvegyület (**112b**) Heck-reakciójával ugyanilyen kísérleti körülmények ugyanerre az eredményre jutottunk. A jódvegyületeknél Jeffery [157-158] által általában sikerrel alkalmazott kísérleti körülmények között (Pd(OAc)₂, K₂CO₃, Bu₄NCl, DMF, 80 °C) **112b**-ből nem tudtuk a megfelelő gyűrűs termékeket izolálni.

Bár az irodalmi adatok szerint a Heck-reakciót a hidroxilcsoportok jelenléte a legtöbb esetben nem zavarja [138], az elért alacsony nyeredék javítása érdekében a Grignard-termékeket olyan származékaikká alakítottuk át, melyek szabad hidroxilcsoportot nem tartalmaznak. Erre kétféle lehetőség tűnt kézenfekvőnek: egyrészt az elválasztott diasztereomereket (**112a**, **113a**) acetilezéssel védtük,

másrészt az izomerelegyet Dess-Martin-oxidációval 17-ketonná (**115a**) oxidáltuk. Ez utóbbi módszerrel az elválasztás okozta veszteséget is kiküszöböltük. (28. Ábra)

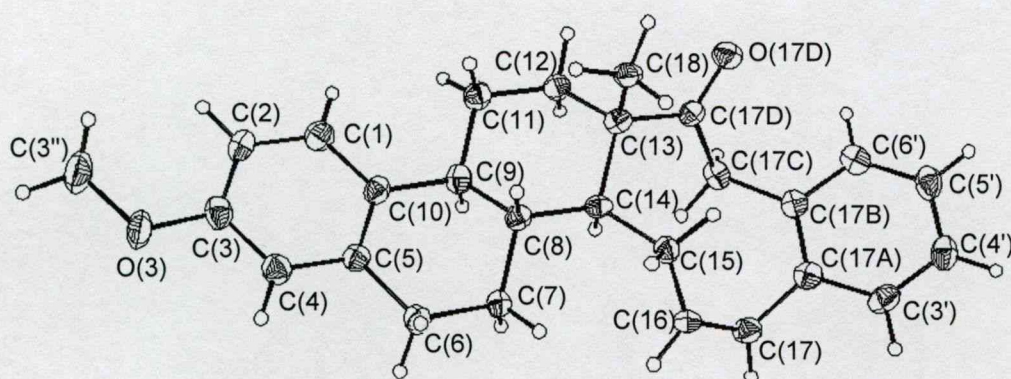
A védett illetve oxidált brómvegyületek (**112d**, **113d**, **115a**) gyűrűzárási reakcióját a szabad hidroxilcsoportot tartalmazó **112a**-nál alkalmazott kísérleti körülmények között hajtottuk végre. Mindhárom esetben jelentős nyeredéknövekedést tapasztaltunk. A fő termék minden esetben az exo-metiléncsoportot tartalmazó 8-tagú gyűrűs vegyület volt: **116b** 48%-os, **119b** 39%-os, **121a** 60%-os nyeredékkal keletkezett. A kisebb mennyiségben képződő termékek már nem mutattak ilyen egységes képet. Míg a 17S konfigurációjú **112d** Heck-reakciójában **116b** mellett a kettőskötés-vándorlással magyarázható **117b** keletkezett 17%-os nyeredékkal, addig a 17R konfigurációjú **113d** és a 17-keton **115a** az exo-metiléncsoportot tartalmazó **119b** illetve **121a** mellett a kettős kötést *cisz*-helyzetben tartalmazó 9-tagú gyűrűs vegyületet eredményezett 13%-os (**120b**) és 14%-os (**122a**) nyeredékkal. (29. Ábra)

Az előállított vegyületek szerkezetét a kétdimenziós technikákat is felhasználva ^1H - és ^{13}C -NMR-spektroszkópiával határoztuk meg. **116b** és **117b** ^1H -NMR-spektrumának összehasonlításából látszik, hogy **116b** spektrumában a 16-metiléncsoportnak megfelelő két szingulett jelentkezik 5,14 és 5,17 ppm-nél, míg **117b** esetén a 16-metilcsoport szingulettje 2,06 ppm-nél, és a C-15-ös helyzetű kettős kötésű hidrogén dublettje 5,23 ppm-nél látható $J=8,8$ Hz-es csatolási állandóval.

116b és **119b** spektrumát összevetve az a szembetűnő különbség látható, hogy amíg **116b** 17 α -helyzetű hidrogénjének dublettje 4,60 ppm-nél jelenik meg 10,5 Hz-es csatolási állandóval, addig **119b** spektrumában a megfelelő 17 β -hidrogén 11,0 Hz-es csatolási állandójú dublettje szokatlanul magas: 6,34 ppm-nél található. Ez utóbbi dublett asszignációjának helyességét a szén-proton heterokorrelációs kétdimenziós spektrum is alátámasztja.

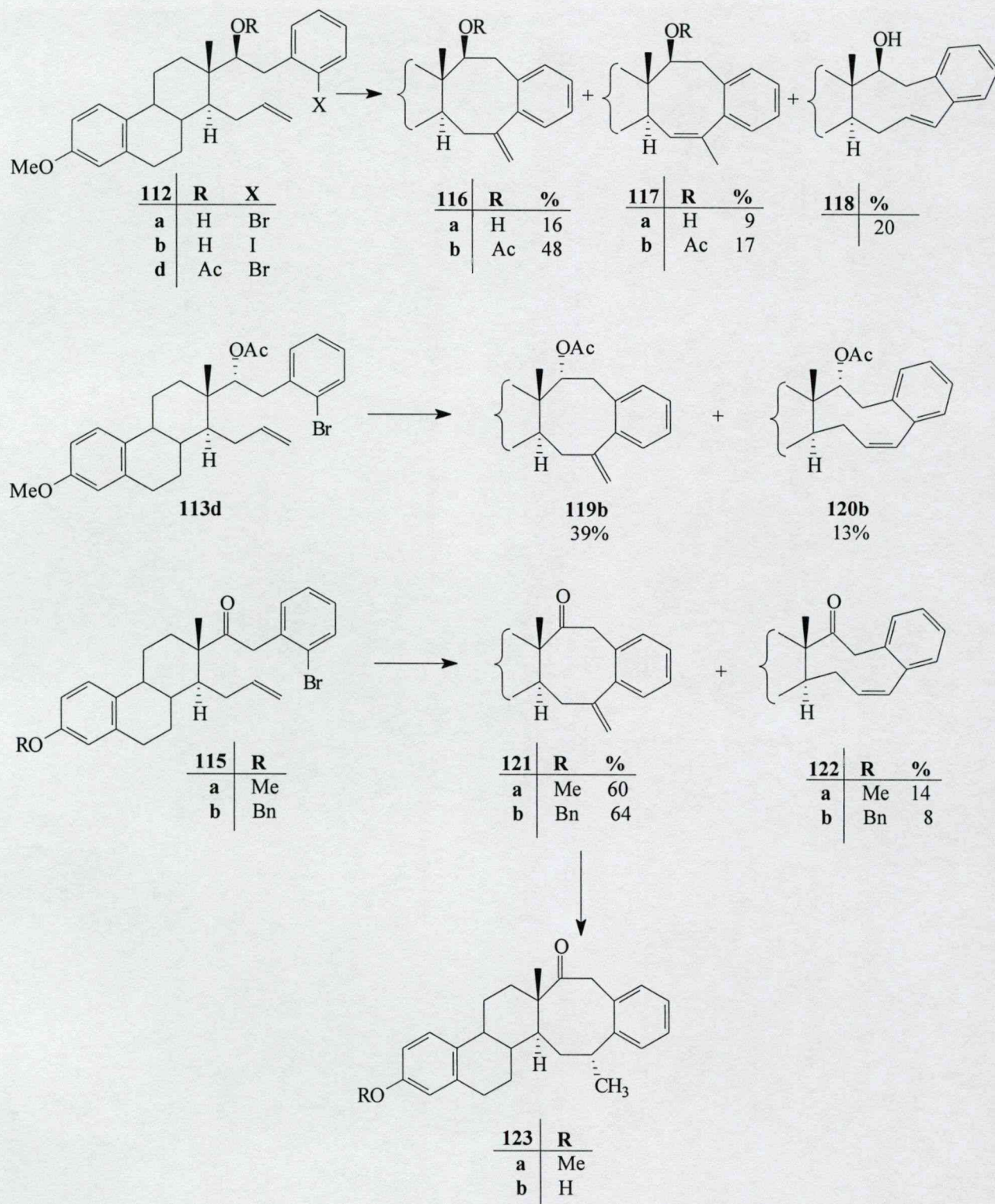
A kilenctagú D-gyűrűt tartalmazó vegyületek (**118**, **120b**, **122a**) esetén a jellemző jelek a kettőskötésű C-16 szénatomhoz kapcsolódó proton multipltettje

(ezek rendre 5,99 ppm, 6,07 ppm és 5,96 ppm -nél láthatók), illetve és C-17-es proton dublettje, mely **118**-ban 6,62 ppm-nél 15,5 Hz-es, **120b**-ben 6,37 ppm-nél 11,5 Hz-es és **122a**-ban 6,46-ppm-nél 11,0 Hz-es csatolási állandóval jelenik meg. A csatolási állandók alapján **118** a kettős kötést *transz* helyzetben tartalmazza, míg a másik két vegyületben *cisz* elrendeződésű. **122a** szerkezetét ezenkívül röntgenkristallográfiás módszerrel is bizonyítottuk.



121a hidrogénezésével Pd-C jelenlétében egységes termékhez (**123a**) jutottunk, a vegyület NOE spektruma alapján a C-16-os metilcsoport α térállású.

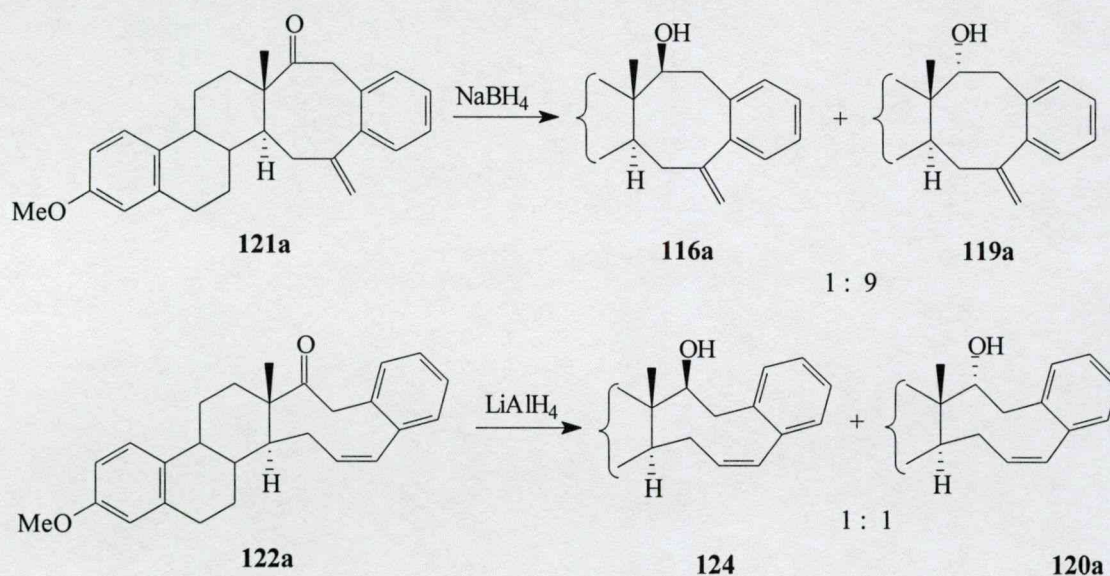
Az előállított vegyületek közötti összefüggések vizsgálatára a ketonfunkciót tartalmazó Heck-termékek (**121a**, **122a**) oxocsoportját redukáltuk. A 8-tagú gyűrűs vegyület (**121a**) redukciója – ellentétben a megszokott 5-tagú D-gyűrűt tartalmazó szteránvázás vegyületeknél tapasztaltakkal – főtermékként az α -helyzetű hidroxilvegyületet eredményezte, 9:1 arányban keletkezett **119a** és **116a**, melyek acetátjai megegyeztek a megfelelő acetátok (**112d**, **113d**) gyűrűzárási reakciójában kapott vegyületekkel (**119b**, **116b**).



29. Ábra

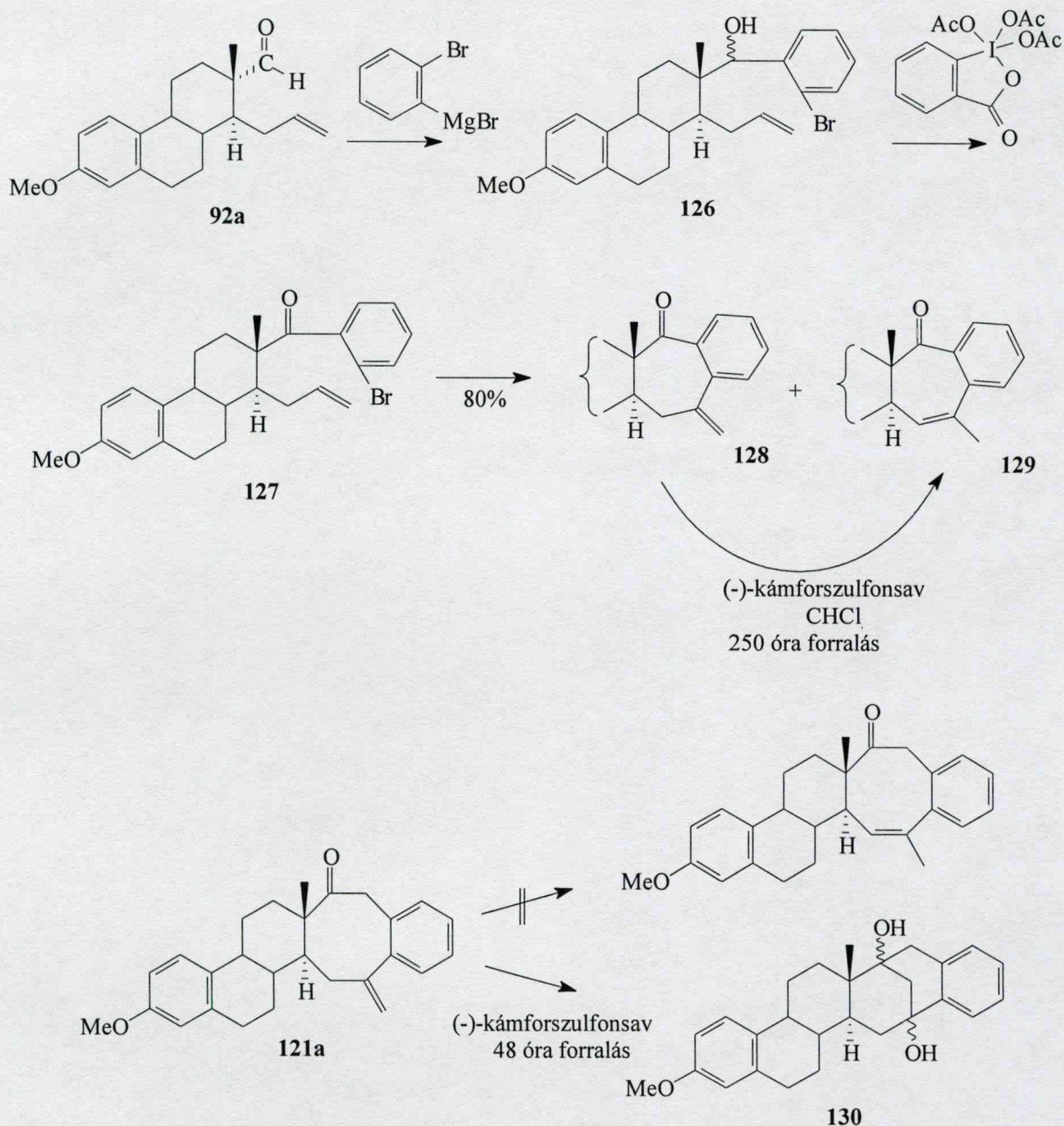
A 9-tagú gyűrűt tartalmazó **122a** redukcióját NaBH_4 -del alkoholban való rossz oldékonysága miatt nem lehetett megvalósítani, ezért THF-ban LiAlH_4 -del

redukáltuk. A diasztereomer alkoholok 1:1 arányú elegyét kaptuk (**124**, **120a**), melyek közül egyik sem volt azonos **112a** gyűrűzárásánál kapott 9-tagú gyűrűs vegyülettel (**118**). Ez is alátámasztja az NMR-spektroszkópia alapján kapott eredményt, miszerint **118** és **124** egymás geometriai izomerjei.



30. Ábra

A 7-tagú D-gyűrűs származékok előállítása érdekében **92a** Grignard-reakcióját *o*-dibrómbenzollal is végrehajtottuk. Ebben az esetben csak 40%-os nyeredékkal keletkezett a várt diasztereomer alkoholok elegye (**126a**, **126b**), melyeket elválasztás nélkül **127**-té oxidáltunk. Ennek gyűrűzárási reakciója az exometilén származék **128** és a kettős kötést gyűrűben tartalmazó **129** keverékét eredményezte, melyek kritikus izomerpárt képeznek, elválasztásuk nem volt megoldható. (30. Ábra)



31. Ábra

Egységes vegyület előállítása céljából a keveréket 3 ekvivalens (-)-kámforszulfonsav jelenlétében CHCl₃-ban forraltuk. A kettős kötés lassú izomerizációját figyeltük meg. Mintegy 250 óra forralás után alakult át teljesen **128** a kettős kötet gyűrűben tartalmazó izomerévé (**129**).

A 8-tagú gyűrűs keton (**121a**) sav jelenlétében történő forralásával nem tudtuk elérni a kettős kötés gyűrűbe vándorlását. 48 órás forralás után egy áthidalt szerkezetű diol (**130**) képződött 80%-os nyeredékkal. **130** keletkezését azzal

magyarázhatjuk, hogy a 8-tagú gyűrű esetén a térkémiai feltételek valószínűleg adottak ahhoz, hogy a kettős kötés nukleofil támadása bekövetkezhessen a karbonil szénatomra, és a kistételben kivitelezett reakció miatt az oldószerben jelenlévő víz elegendő volt, hogy vízaddíció bekövetkezzék. (31. Ábra)

Mivel a legjobb nyeredékkal az oxofunkciót tartalmazó nyolctagú gyűrűs vegyületet (121a) tudtuk előállítani, elhatároztuk, hogy ennek a vegyületnek a fiziológiás vizsgálatra alkalmas C-3-as helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó származékát is elkészítjük. Ennek érdekében a 3-benziloxi-D-szekoszteroid 92b-vel is végrehajtottuk az analóg Grignard-reakciót. A kapott diasztereomer alkoholok (112c, 113c), keverékét Dess-Martin-reagenssel 115b-vé oxidáltuk, ennek intramolekuláris Heck-reakciója 64%-kal eredményezte a 8-tagú gyűrűs vegyületet (121b) és 8%-ban a 9-tagú rendszer (122b) is keletkezett. 121b Hidrogenolízisekor a C-3-as benziloxicsoport hasadása mellett a C-16-os metilénecsoprt is telítődött, így eljutottunk a C-3-as helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó D-trihomo-ösztronszármazékhoz. (27-28. Ábra) A kapott vegyületek fiziológiai vizsgálata folyamatban van.

4. Kísérleti rész

Az olvadáspontokat *Kofler*-blokkban mértük, korrekció nélkül. A fajlagos forgatóképesség meghatározását *Polamat-A* készülékkel végeztük, kloroform oldószerben, ($c=1$ vegyes %). A közölt forgatási értékek hibahatára ± 2 .

A ^1H - és ^{13}C -NMR-spektrumok felvétele Bruker AM 400, Bruker DRX 500 és Varian VXR 500 készülékkel történt belső standardként TMS-t használva. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm, a csatolási állandó értékeket (J) Hz egységben adtuk meg.

A röntgenfelvételeket Siemens-Stoe AED 2. készülékkel vették fel, sugárzás: $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0,71072 \text{ \AA}$), a számítógépes feldolgozás programja SHELXL-96.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Kieselgel 60 (MERCK), 0.2 mm vastagságú lapokat használtunk. A kromatogramokat a következő összetételű reagenssel való lefúvással és azt követő 10 perces 100-120 °C-os melegítéssel hívtuk elő: 2,5 g $\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 25 ml 85%-os H_3PO_4 , 25 ml víz. Az R_f -értékek megállapítása 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fényben észlelt foltok alapján történt.

A reakciótermékek elválasztását 40-60 μm szemcseméretű Kieselgel G-vel (MERCK), illetve Brockmann szerint standardizált III-as és IV-es aktivitású Al_2O_3 -dal töltött oszlopon végeztük.

A vegyületek szén- és hidrogén analízis adatainak számított és mért értékei a megengedhető hibahatáron belül megegyeztek.

16-Acetoximetilén-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát (35a)

A 3 β -hidroxi-5 α -androsztán-17-onból (33a) *Ruzička* eljárása szerint [159] elkészítettük a 3 β -hidroxi-16-hidroximetilén-5 α -androsztán-17-ont (34a) (Op.: 223-225 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16$ ($c=1$; metanol)). Piridin–ecetsav-anhidriddel végzett acetilezéssel a 3 β -acetoxi-16-acetoximetilén-5 α -androsztán-17-onhoz jutottunk (34b) (Op.: 151-153 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22$). 20,1 g (50 mmol) Finoman elporított 34b-t

500 ml etanolban szuszpendáltunk és KBH_4 (5,4 g) apró részletekben való hozzáadásával redukáltuk. A redukción brómtimolkék indikátor jelenlétében végeztük úgy, hogy az elegy pH-ját ecetsav hozzácsepegtetésével 6,5 és 7,5 érték között tartottuk. A reakcióelegyet 6 óras állás után híg sósavval átsavanyítottuk, majd jégre öntöttük (1000 g). A kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, metanol–víz elegyből átkristályosítottuk (18,5 g, 91%).

Op.: 165-167 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -105$.

16-Acetoximetilén-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-diacetát (35b)

4,04 g (10 mmol) **35a**-t feloldottunk 5 ml vízmentes piridin és 5 ml ecetsav-anhidrid elegyében. Az oldatot szobahőmérsékleten hagytuk állni 12 óráig, majd 100 g jég és 2 ml tömény kénsav elegyére öntöttük. A kivált csapadékot szűrtük, semlegesre mostuk, szárítás után aceton–víz elegyből átkristályosítottuk (4,3 g, 96%). Op.: 96-98 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78$.

16 β -Hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát (36b) és 16 α -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát (37b)

20,2 g **35a**-t (50 mmol) szuszpendáltunk 500 ml etanolban, jeges-vizes hűtés mellett 5,4 g (100 mmol) KBH_4 -et adagoltunk hozzá kis részletekben. A reakcióelegyet 1 óráig hagytuk állni, majd híg sósavval átsavanyítottuk. Az elegyet jégre (1000 g) öntöttük, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk. A kapott izomer elegyet (**36b**, **37b**) 500 ml kloroform és 100 ml aceton elegyében szuszpendáltuk és katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében 1 óráig forraltuk. A reakcióelegyet morfolinnal semlegesítettük, forgó bepárlón bepároltuk és a kapott olajat alumínium-oxid tölteten kloroform–petroléter (1:3) eluenssel kromatografáltuk. Először a 16 β -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát acetamid származékát (**36i**) kaptuk meg (9,8 g, 48%). Op.: 157-159 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5$

Az eluálást kloroformmal folytatva 8,5 g (46%) 16 α -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetáthoz (**37b**) jutottunk. Op.: 240-242 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14$.

8,0 g (20 mmol) **36i**-t katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében 100 ml 96%-os etanolban oldottunk, 6 órán át szobahőmérsékleten hagytuk állni, majd vízzel elhígítottuk. A kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk és metanolból átkristályosítottuk. A kapott **36b** tömege 6,8 g (93%). Op.: 194-196 °C; $[\alpha]_D^{20} = -18$.

16β-Hidroximetil-5α-androsztán-3β,17β-diol (36a) és 16α-hidroximetil-5α-androsztán-3β,17β-diol (37a)

182 mg (0,5 mmol) **36b**-t illetve **37b**-t feloldottunk 5 mg (0,092 mmol) NaOMe-ot tartalmazó 10 ml metanolban. Az oldat 24 órán át szobahőmérsékleten állt, majd vízzel elhígítottuk. A kivált kristályokat szűrtük, mostuk és aceton-víz elegyből átkristályosítottuk; 155 mg (96%) **36a**-t (Op.: 270-271 °C; $[\alpha]_D^{20} = -62$ (c=1; CH₃COOH)), illetve 150 mg (93%) **37a**-t (Op.: 261-263 °C; $[\alpha]_D^{20} = -85$ (c=1; CH₃COOH)) kaptunk.

3β-Acetoxi-16β-hidroximetil-5α-androsztán-17β-ol-benzaldehyd-acetát (36j)

3,64 g (10 mmol) **36b**-t feloldottunk 50 ml diklórmétánban és katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében 3,60 g (20 mmol) benzaldehyd-diethyl-acetállal 10 percig forraltuk. Morfolinnal semlegesítettük, bepároltuk, és alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáltuk. A reagens feleslegét petroléterrel eluáltuk, majd kloroform–petroléter (3:1) eleggyel folytatva 4,1 g (90%) **36j**-t kaptunk. Op.: 144-145 °C; $[\alpha]_D^{20} = +47$.

16β-Brómmetil-5α-androsztán-3β,17β-diol-3-acetát-17-benzoát (36g)

2,26 g (5 mmol) **36j**-t feloldottunk 50 ml szén-tetrakloridban, 2,28 g (8 mmol) 1,3-dibrom-5,5-dimetilhidantoint adtunk hozzá és 15 percig forraltuk. A kivált hidantoint kiszűrtük, a szűrletet előbb KI-, majd Na₂S₂O₃-oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk. A kapott sárga olajat szilikagél oszlopon etil-acetát–kloroform (2,5:97,5) eleggyel kromatografáltuk. Az egyesített frakciók

bepárlása után kapott fehér kristályos anyag tömege: 2,3 g (87%). Op.: 158-160 °C; $[\alpha]_D^{20} = +19$.

16 β -p-Tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát (36d) és 16 α -p-tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát (37d)

Általános előállítási módszer

3,64 g (10 mmol) **36b**-t illetve **37b**-t 30 ml száraz piridinben oldottunk, majd 30 ml piridinben oldott 2,85 g (15 mmol) *p*-tolilszulfonil-kloridot csöpögtettünk hozzá keverés és jéghűtés közben. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Egy éjjelen át állni hagytuk, majd 10 ml cc. H₂SO₄ és 500 g jég elegyére öntöttük. A kivált kristályos részt kiszűrtük, vízzel jól kimostuk és vákuumexszikkátorban szárítottuk. A terméket benzol–petroléter elegyből kristályosítottuk.

36d: 4,85 g (93%) Op.: 170-172 °C; $[\alpha]_D^{20} = -14$.

37d: 4,90 g (94%) nem kristályosodó olaj; $[\alpha]_D^{20} = -10$.

16 β -p-Tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-diacetát (36e) 16 α -p-tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-diacetát (37e)

5,18 g (10 mmol) **36d**-t illetve **37d**-t 10 ml piridin és 10 ml ecetsav-anhidrid elegyében feloldottunk, majd egy éjjelen át állni hagytuk. Ezután 4 ml cc. H₂SO₄ és 500 g jég elegyére öntöttük, a kivált csapadékot kiszűrtük, mostuk és vákuumexszikkátorban szárítottuk. A terméket benzol–petroléter elegyből átkristályosítottuk.

36e: 5,45 g (97%) Op.: 129-131 °C; $[\alpha]_D^{20} = +2$.

37e: 5,30 g (94%) Op.: 161-163 °C; $[\alpha]_D^{20} = -25$.

*16β-p-Tolilszulfoniloximetil-5α-androsztán-3β,17β-diol-3-acetát-17-benzoát (36f)**16α-p-Tolilszulfoniloximetil-5α-androsztán-3β,17β-diol-3-acetát-17-benzoát (37f)*

5,18 g (10 mmol) **36d**-t illetve **37d**-t 30 ml piridinben oldottunk és jéghűtés mellett 2,8 g (20 mmol) benzoil-kloridot csöpögtettünk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át kevertük, majd vízzel elhígítottuk. A kivált olajos anyagot benzollal extraháltuk, NaHCO₃-oldattal mostuk, majd szilikagél oszlopon etil-acetát–kloroform (1:99) eleggyel kromatografáltuk. A keletkezett terméket metanolból kristályosítottuk;

36f: 5,82 g (93%), Op.: 134-136 °C; $[\alpha]_D^{20} = +3$

37f: 5,75 g (92%) Op.: 182-184 °C; $[\alpha]_D^{20} = -4$.

16α-Acetoximetil- 5α-androsztán-3β,17β-diol-3-acetát (37g)

3,64 g (10 mmol) 16α-Hidroximetil-5α-androsztán-3β,17β-diol-3-acetátot (**37b**) 40 ml száraz piridinben oldottunk és 10 ml piridinben oldott 1,2 g (12 mmol) ecetsav-anhidridet csöpögtettünk hozzá jéghűtés mellett. A reakcióelegyet 0 °C-on 6 órán át kevertük, majd vízzel elhígítottuk. A kivált olajos csapadékot kloroformmal extraháltuk, a szerves fázist vízzel jól átmostuk, szárítottuk, bepároltuk. A maradékot etil-acetát–petroléter (30:70) eleggyel szilikagél oszlopon kromatografáltuk; 2,84 g (69%) terméket kaptunk. Op.: 137-140 °C; $[\alpha]_D^{20} = -23$.

16α-Acetoximetil-5α-androsztán-3β,17β-diol-3-acetát-17-p-tolilszulfonát (37h)

4,06 g (10 mmol) **37g**-t 40 ml piridinben oldottunk és 10 ml piridinben oldott 2,1 g (11 mmol) *p*-tolilszulfonil-kloridot csepegtettünk hozzá. Egy éjszakán át állni hagytuk, majd vízzel elhígítottuk. A kivált kristályos csapadékot kiszűrtük, szárítottuk és kloroform–petroléter elegyből átkristályosítottuk; 5,25 g (93%) terméket kaptunk. Op.: 135-136 °C; $[\alpha]_D^{20} = -34$.

16 α -Benzoiloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát (37i)

3,64 g (10 mmol) **37b**-t 50 ml száraz piridinben oldottunk és 1,6 g (11 mmol) benzoil-kloridot csepegtettünk hozzá jégűtés közben. A reakcióelegyet 12 órán át 0 °C-on kevertük, majd jeges vízre öntöttük. A kivált csapadékot kiszűrtük, kloroformban feloldottuk és szilikagél oszlopon etil-acetát–kloroform (5:95) eleggyel kromatografáltuk, 3,85 g (82%) terméket kaptunk.

Op.: 133-135 °C; $[\alpha]_D^{20} = -19$.

*16 α -Benzoiloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát-17-*p*-tolilszulfonát (37j)*

3,34 g (5 mmol) **37i**-t feloldottunk 20 ml piridinben és 5 ml piridinben oldott 1,05 g (5,5 mmol) *p*-tolilszulfonil-kloridot csepegtettünk hozzá hűtés közben. A reakcióelegyet 24 órán át állni hagytuk szobahőmérsékleten, vízre öntöttük, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, metanolból átkristályosítottuk; 2,8 g (90%) terméket kaptunk. Op.: 163-165 °C; $[\alpha]_D^{20} = -44$.

16 β -p-Tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-diacetát (36e), 16 β -p-tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát-17-benzoát (36f) 16 β -brómmetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát-17-benzoát (36g), 16 α -p-tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-diacetát (37e), 16 α -p-tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol-3-acetát-17-benzoát (37f) szolvólízise vízmentes ecetsavban

Általános módszer

100 ml ecetsavat 1 ml ecetsav-anhidriddel (10 mmol) 1 órán át forraltunk. Az így elkészített oldatban 1 mmol kiindulási anyagot (**36e**, **36f**, **36g**, **37e**, **37f**) oldottunk és 1,92 g (12 mmol) AgOAc jelenlétében 18 órán át a forráspont hőmérsékletén tartottuk. A kiindulási anyag átalakulását vékonyréteg-kromatográfiával követtük (*terc*-butil-metil-éter–petroléter, 30:70). A reakcióelegyet 1000 g jégre öntöttük, a csapadékot kiszűrtük, vízzel, híg NaHCO₃-oldattal

semlegesre mostuk. A szűrletet diklórmetánnal extraháltuk, a diklórmetános frakciót vízzel és híg NaHCO_3 -oldattal mostuk. A kiszűrt csapadékot a diklórmetános résszel egyesítettük, szárítás és bepárlás után oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

36e Acetolízise vízmentes ecetsavban

560 mg (1 mmol) **36e** általános leírás szerinti acetolízisekor kapott nyers terméket *tert*-butil-metil-éter–petroléter (10:90) eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáltuk. 70 mg (18%) **43b**-t (Op.: 102-105 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66$), majd az eluálás folytatásakor 30 mg (8%) **42b**-t (Op.: 139-141 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68$) kaptunk. A kromatografálást *tert*-butil-metil-éter–petroléter (30:70) eleggyel folytatva előbb 98 mg (22%) **38b**-t (Op.: 125-126 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7$), majd 233 mg (52%) **36c**-t (Op.: 110-112 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6$) eluáltunk.

36f és 36g Acetolízise vízmentes ecetsavban

622 mg (1 mmol) **36f** illetve 531 mg (1 mmol) **36g** általános leírás szerinti acetolízisekor kapott nyers terméket *tert*-butil-metil-éter–petroléter (10:90) eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáltuk. Először 63 mg (14%) **42c** és **43c** elegye eluálódott, melyek kritikus izomerpárt képeztek. A kromatografálást *tert*-butil-metil-éter–petroléter (30:70) eleggyel folytatva előbb 189 mg (37%) **38c**-t (Op.: 151-152 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9$), majd 250 mg (49%) **36h**-t (Op.: 191-193 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28$) eluáltunk. **42c** és **43c** elválasztásához a 63 mg keveréket 3 ml metanolban oldottuk, és éjszakán át állni hagytuk. Az állás során 36 mg (8%) **42c** (Op.: 190-192 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66$), apró kristályok formájában kivált, míg **43c** oldatban maradt. Ehhez az oldathoz, amely 27 mg (6%) **43c**-t tartalmaz 1 ml metanolban oldott 5 mg (0,092 mmol) NaOMe-ot adtunk; 24 órás állás után vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk. A kapott 20 mg **43a**-t (Op.: 163-165 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -92$), feloldottuk 1 ml piridin és 1 ml ecetsav-anhidrid elegyében, 12 órás állás után vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk. A kapott vegyület azonos volt **36e** acetolízise során keletkezett **43b**-vel.

16β-Hidroximetil-5α-androsztán-3β,17α-diol (38a)

90 mg (0,2 mmol) **38b**-t feloldottunk 5 mg (0,092 mmol) NaOMe-ot tartalmazó 10 ml metanolban, 24 óráig állni hagytuk, vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, etanol–víz elegyből kristályosítottuk, 58 mg (90%) **38a**-t (Op.: 299-301 °C; $[\alpha]_D^{20} = -61$ (c=1; CH₃COOH)) kaptunk.

16-Metilén-5α-androsztán-3β,17β-diol (42a)

39 mg (0,1 mmol) **42b**-t feloldottunk 5 mg (0,092 mmol) NaOMe-ot tartalmazó 5 ml metanolban, 24 óráig állni hagytuk, vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, kloroform–petroléter elegyből kristályosítottuk, 28 mg (92%) **42a**-t (Op.: 179-181 °C; $[\alpha]_D^{20} = -85$) kaptunk.

37e Acetolízise vízmentes ecetsavban

560 mg (10 mmol) **37e**-t az általános leírásnak megfelelően acetolízisnek vetettük alá, a kapott anyagot metanolból kristályosítottuk; **37c**: 440 mg (98%) Op.: 119-121 °C; $[\alpha]_D^{20} = -35$.

37f Acetolízise vízmentes ecetsavban

662 mg (1 mmol) **37f**-et az általános leírásnak megfelelően acetolízisnek vetettük alá, a kapott anyagot metanolból kristályosítottuk; **37k**: 498 mg (97%) Op.: 111-113 °C; $[\alpha]_D^{20} = -9$.

*16α-Acetoximetil-5α-androsztán-3β,17β-diol-3-acetát-17-p-tolilszulfonát (37h) és
16α-benzoiloximetil-5α-androsztán-3β,17β-diol-3-acetát-17-p-tolilszulfonát (37j)
szolvolízise vizes ecetsavban*

Általános módszer

1,92 g (12 mmol) AgOAc-ot feloldottunk 95 ml ecetsav és 5 ml víz elegyében, majd 1 mmol **37h**-t illetve **37j**-t adtunk hozzá. A reakcióelegyet 96 órán át a forráspont hőmérsékletén tartottuk, majd 1000 g jégre öntöttük. A kivált

csapadékot szűrtük és semlegesre mostuk, a vizes ecetsavas szűrletet diklórmetánnal extraháltuk, vízzel és híg NaHCO_3 -oldattal semlegesre mostuk. A kiszűrt csapadékot és a diklórmetános extraktumot egyesítettük, szárítás és bepárlás után szilikagél oszlopon kromatografáltuk.

37h Acetolízise vizes ecetsavban

560 mg (1 mmol) **37h** általános kísérleti leírás szerint végrehajtott acetolízise során kapott nyers terméket szilikagél oszlopon *terc*-butil-metil-éter–petroléter (10:90) eleggyel kromatografáltuk. Először **48b** és **49b** keverékét kaptuk (78 mg, 20%), majd 47 mg (12%) **47b**-t (Op.: 89-91 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24$) eluáltunk; 30:70 arányú *terc*-butil-metil-éter–petroléter eleggyel folytatva a kromatografálást 305 mg (68%) **39b**-hez (Op.: 108-110 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15$) jutottunk.

48b és **49b** elválasztásához a 78 mg keveréket feloldottuk 5 mg NaOMe-ot tartalmazó 5 ml MeOH-ban, 24 órás állás után vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk. A kapott **48a** és **49a** keverékét tartalmazó nyers terméket ezüst-nitráttal impregnált szilikagél tölteten etil-acetát–kloroform (1:1) eleggyel kromatografáltuk. Először 44 mg (14%) **48a**-t (Op.: 194-196 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -76$) kaptunk, további eluálással 17 mg (6%) **49a**-hoz (Op.: 182-183 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41$) jutottunk. Az elválasztás után kapott 44 mg **48a**-t és 17 mg **49a**-t külön-külön feloldottuk 1 ml piridin és 1 ml ecetsav-anhidrid elegyében, egy éjszakán át állni hagytuk, vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, metanolból kristályosítottuk. 52 mg **48b**-t (Op.: 77-78 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29$) és 15 mg **49b**-t (Op.: 89-90 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20$) kaptunk.

16 α -Hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol (39a)

182 mg (0,5 mmol) **39b**-t feloldottunk 5 mg (0,092 mmol) NaOMe-ot tartalmazó 10 ml metanolban, és 24 óráig állni hagytuk. Vízzel elhígítottuk, a kivált kristályokat szűrtük, mostuk, aceton–víz elegyből kristályosítottuk, 156 mg (98%) **39a**-hoz (Op.: 297-299 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58$ (c=1; CH_3COOH)) jutottunk.

16-Hidroximetil-5 α -androszt-16-én-3 β -ol (47a)

39 mg (0,1 mmol) **47b**-t feloldottunk 5 mg (0,092 mmol) NaOMe-ot tartalmazó 5 ml metanolban, és 24 óráig állni hagytuk. Vízrel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, aceton-víz elegyből kristályosítottuk, 156 mg (98%) **47a**-hoz (Op.: 157-159 °C; $[\alpha]_D^{20} = -2$) jutottunk.

37j Acetolízise vizes ecetsavban

622 mg (1 mmol) **37j** általános kísérleti leírás szerint végrehajtott acetolízise során kapott nyersterméket szilikagél oszlopon *terc*-butil-metil-éter-petroléter (10:90) eleggyel kromatografáltuk. Először **48c** és **49c** keverékét kaptuk (67 mg, 15%), majd 49 mg (11%) **47c**-t (nem kristályosodó szintelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = -19$ (c=1; CHCl₃) eluáltunk; 30:70 arányú *terc*-butil-metil-éter-petroléter eleggyel folytatva a kromatografálást 378 mg (74%) **39c**-hez (nem kristályosodó szintelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = +17$) jutottunk.

48c és **49c** elválasztásához a 67 mg keverékét feloldottuk 5 mg NaOMe-ot tartalmazó 5 ml MeOH-ban, 24 órás állás után vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk. A kapott **48a** és **49a** keverékét tartalmazó nyersterméket ezüst-nitráttal impregnált szilikagél tölteten etil-acetát-kloroform (1:1) eleggyel kromatografáltuk. Először 33 mg (9%) **48a**-t (Op.: 194-196 °C; $[\alpha]_D^{20} = -76$) kaptunk, további eluálással 12 mg (6%) **49a**-hoz (Op.: 182-183 °C; $[\alpha]_D^{20} = -41$) jutottunk. Az elválasztás után kapott 33 mg **48a**-t és 12 mg **49a**-t külön-külön feloldottuk 1 ml piridin és 1 ml ecetsav-anhidrid elegyében, egy éjszakán át állni hagytuk, vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, metanolból kristályosítottuk. A kapott vegyületek azonosak voltak **37h** acetolízise során nyert **48b**-vel illetve **49b**-vel.

16 α -Hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol (39a)

182 mg (0,5 mmol) **39b**-t feloldottunk 5 mg (0,092 mmol) NaOMe-ot tartalmazó 10 ml metanolban, és 24 óráig állni hagytuk. Vízzel elhígítottuk, a kivált kristályokat szűrtük, mostuk, aceton–víz elegyből kristályosítottuk, 156 mg (98%) **39a**-hoz (Op.: 297-299 °C; $[\alpha]_D^{20} = -58$ (c=1; CH₃COOH)) jutottunk.

16-Hidroximetil-5 α -androszt-16-én-3 β -ol (47a)

39 mg (0,1 mmol) **47b**-t feloldottunk 5 mg (0,092 mmol) NaOMe-ot tartalmazó 5 ml metanolban, és 24 óráig állni hagytuk. Vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, aceton–víz elegyből kristályosítottuk, 156 mg (98%) **47a**-hoz (Op.: 157-159 °C; $[\alpha]_D^{20} = -2$) jutottunk.

16 β -Hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-diacetát (38d) és 16 α -hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-3-acetát (39d)

A szolvólízis vizsgálatok eredményeként rendelkezésre álló 16-acetoximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-diacetátok (**38b**, **39b**) szelektív dezacetilezésére a korábban kidolgozott módszerünket [106] alkalmaztuk:

448 mg (1 mmol) 5 ml diklórmétánban oldott **38b**-hez, illetve **39b**-hez Brockmann szerint standardizált I-II. aktivitású 25g bázisos alumínium-oxidot adtunk. Az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk, a kapott anyagot Pyrex-fiolába töltöttük, és MAXIDIGEST-350 mikrohullámú készülékben **38b** esetén 6 percig, **39b** esetén 10 percig 90 W teljesítménnyel besugároztuk. A lehűlt mintákat kloroformmal lemostuk, az oldatot bepároltuk és szilikagél oszlopon kromatografáltuk.

38b Kromatografálása alkalmával az etil-acetát–kloroform (10:90) elegy először az át nem alakult **38b**-t eluálta, majd a további eluálás során 244 mg (60%) **38d**-t (Op.: 154-156 °C; $[\alpha]_D^{20} = -42$) kaptunk.

39b Kromatografálásakor az etil-acetát–kloroform (10:90) elegy először szintén az át nem alakult **39b**-t eluálta, majd a további eluálás során 40 mg (10%)

39f-et (Op.: 189-192 °C; $[\alpha]_D^{20} = -4$) kaptunk. 30:70 arányú etil-acetát–kloroform eleggyel folytatva az eluálást 183 mg (51%) **39d**-hez (Op.: 203-205 °C; $[\alpha]_D^{20} = +6$) jutottunk.

16 β -p-Tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-diacetát (38e)

2,03 g (5 mmol) **38d**-t feloldottunk 20 ml piridinben és 10 ml piridinben oldott 1,9 g (10 mmol) *p*-tolilszulfonil-kloridot csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 24 óráig szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd 200 g jég és 12 ml tömény kénsav elegyére öntöttük. A kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, szilikagél oszlopon kloroformmal eluáltuk, és metanolból kristályosítottuk; 2,45 g (89%) **38e**-hez (Op.: 147-149 °C; $[\alpha]_D^{20} = +4$) jutottunk.

16 α -p-Tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-3-acetát (39e)

3,64 g (10 mmol) **39d**-t feloldottunk 30 ml piridinben és 15 ml piridinben oldott 2,85 g (15 mmol) *p*-tolilszulfonil-kloridot csepegtettünk hozzá jeges-vizes hűtés mellett. A reakcióelegyet 24 óráig szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd 500 g jég és 15 ml tömény kénsav elegyére öntöttük. A kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, és benzol–petroléter elegyből átkristályosítottuk; 4,80 g (92%) **39e**-hez (Op.: 142-144 °C; $[\alpha]_D^{20} = -6$) jutottunk.

16-Metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol (27a, 26a, 50a, 51a) izomerek

(Általános előállítási módszer; 2.-5.Táblázat)

1g LiAlH₄-et só-jég hűtés mellett 50 ml absz. tetrahydrofuranban szuszpendáltunk, majd 2,60 g (5 mmol) 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol-3-acetát (**36d**, **37d**, **39e**) illetve 2,80 g (5 mmol) 16 β -*p*-tolilszulfoniloximetil-5 α -androsztán-3 β ,17 α -diol-diacetát (**38e**) 50 ml absz. tetrahydrofuranos oldatát csepegtettük hozzá só-jég hűtés mellett. Ezt követően keverés közben 70 °C-os vízfürdőn 6 órán át melegítettük. Ezután a reakcióelegyet visszahűtöttük, vizes alkoholt adtunk hozzá, híg sósavval átsavanyítottuk, majd 200 ml vízzel

elhígítottuk. A csapadékos-vizes reakcióelegyről a szerves oldószert vákuum-desztillációval eltávolítottuk. A csapadékot leszűrtük, semlegesre mostuk, szárítottuk, alumínium-oxidon kloroformmal eluáltuk. 1,20 g (78%) **27a**-t, 1,05 g (68%) **26a**-t, 0,98 g (64%) **50a**-t illetve 1,00 g (65%) **51a**-t kaptunk.

*16-Metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol-3-acetát (**27b**, **26b**, **50b**, **51b**) izomerek*

(Általános előállítási módszer, 2.-5. Táblázat)

3,00 g (10 mmol) 16-Metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diolt (**27a**, **26a**, **50a**, **51a**) 20 ml absz. piridinben oldottunk, majd jéghűtés mellett 2 ml (20 mmol) ecetsav-anhidrid 10 ml piridines oldatát csepegtettük hozzá állandó keverés közben. A reakció előrehaladását óránként vett mintákból vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőriztük (etil-acetát–kloroform, 10:90). A nemkívánatos diacetátok megjelenésekor a reakcióelegyet 10 ml kénsavas és 100 g jég elegyére öntöttük. A kivált olajos, kristályos részt kloroformmal extraháltuk, semlegesre mostuk és bepárlás után etil-acetát–kloroform (5:95) eleggyel, szilikagél tölteten kromatografáltuk. A terméket metanolból kristályosítottuk. 3,10 g (89%) **27b**-t, 2,95 g (84%) **26b**-t, 3,00 g (86%) **50b**-t, illetve 3,05 g (87%) **51b**-t kaptunk.

*16-Metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol-diacetát (**27d**, **26d**, **50d**, **51d**) izomerek*

(Általános előállítási módszer; 2.-5. Táblázat)

3,00 g (10 mmol) Acetilezendő anyagot (**27a**, **26a**, **50a**, **51a**) 10 ml piridin és 5 ml (50 mmol) ecetsav-anhidrid elegyében oldottunk, majd 24 órán át állni hagytuk. Ezután 4 ml tömény kénsav és 50 g jég elegyére öntöttük, a csapadékot kiszűrtük, mostuk, szárítottuk, metanolból átkristályosítottuk. 3,50 g (89%) **27d**-t, 3,60 g (92%) **26d**-t, 3,45 g (88%) **50d**-t illetve 3,70 g (94%) **51d**-t kaptunk.

16-Metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol-17-acetát (27c, 26c, 50c, 51c) izomerek

(Általános előállítási módszer; 1.-4. Táblázat)

3,90 g (10 mmol) 16-Metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol-diacetátot (**27d**, **26d**, **50d**, **51d**) 200 ml metanolban oldottunk és 0 °C-ra hűtöttük, majd 280 mg (5 mmol) KOH 100 ml-es 0 °C-ra hűtött metanolos oldatát adtuk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on 24 órán át állni hagytuk. A szelektív hidrolízis előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követtük (etil-acetát–kloroform, 10:90). A reakcióelegyet sósavas jégre öntöttük, majd a kivált csapadékot kiszűrtük, jól kimostuk. Száradás után kloroformban feloldottuk és etil-acetát–kloroform (5:95) eleggyel szilikagél oszlopon kromatografáltuk, metanol–víz elegyből kristályosítottuk. 2,90 g (83%) **27c**-t, 3,10 g (84%) **26c**-t, 2,85 g (81%) **50c**-t illetve 3,25 g, (93%) **51c**-t kaptunk.

17-Acetoxi-16-metil-5 α -androsztán-3-on (32b, 30b, 54b, 55b) izomerek

(Általános előállítási módszer; 2.-5. Táblázat)

1,75 g (5 mmol) 16-Metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol-17-acetátot (**27c**, **26c**, **50c**, **51c**) oldottunk 10 ml acetonban, és jeges-vizes hűtés és keverés mellett 2 ml Jones-reagenst csepegtettünk az oldathoz. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot kiszűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk. Száradás után aceton–petroléter elegyből átkristályosítottuk. 1,65 g (95%) **32b**-t, 1,60 g (92%) **30b**-t, 1,48 g (85%) **54b**-t illetve 1,40 g (81%) **55b**-t kaptunk.

17-Hidroxi-16-metil-5 α -androsztán-3-on (32a, 30a, 54a, 55a)

(Általános előállítási módszer; 2.-5. Táblázat)

1,73 g (5 mmol) 17-Acetoxi-16-metil-5 α -androsztán-3-on (**32b**, **30b**, **54b**, **55b**) 50 ml metanolban oldottunk, 0,6 g (10 mmol) KOH-ot adtunk hozzá, majd enyhén melegítettük. A reakcióelegyet sósavas jégre öntöttük, majd a kivált csapadékot kiszűrtük, jól kimostuk. Száradás után aceton–petroléter elegyből kristályosítottuk. 1,35 g (90%) **32a**-t, 1,25 g (83%) **30a**-t, 1,40g (93%) **54a**-t illetve 1,38 g (92%) **55a**-t kaptunk.

16-Metil-5 α -androsztán-3,17-dion (56, 28)

(Általános előállítási módszer; 2.-3. Táblázat)

1,50 g (5 mmol) 16-Metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diolt (27a, 26a) oldottunk 15 ml acetonban, és jeges-vizes hűtés és keverés mellett 2 ml Jones-reagenst csepegtettünk az oldathoz. A reakcióelegyet jeges vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot kiszűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk. Száradás után aceton–petroléter elegyből átkristályosítottuk. 1,25 g (82%) 56-ot illetve 1,30 g (86%) 28-at kaptunk.

16 β ,17 β -Epoximetilén-5 α -androsztán-3 β -ol (52a) és 16 α ,17 α -epoximetilén-5 α -androsztán-3 β -ol (53a)

1,0 g (30 mmol) LiAlH₄-et felfuszpendáltunk 50 ml vízmentes tetrahydrofuranban só-jég hűtés mellett. 2,60 g (5 mmol) 36d illetve 37d 50 ml-es tetrahydrofurános oldatát csepegtettük hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertük, majd lehűtöttük és 50 ml vizes etanolt és 50 ml 20%-os vizes ammónium-klorid oldatot csepegtettünk hozzá. Az elegyről a szerves oldószert vákuumdesztillációval eltávolítottuk, a kivált csapadékot leszűrtük, szárítottuk és alumínium-oxidon kloroform–petroléter (1:1) eleggyel kromatografáltuk. Aceton–petroléter elegyből való átkristályosítás után 1,10 g (72%) 52a-t (Op.: 185-187 °C; $[\alpha]_D^{20} = +2$) illetve 1,00 g (65%) 53a-t (Op.: 196-198 °C; $[\alpha]_D^{20} = +34$) kaptunk.

16 β ,17 β -Epoximetilén-5 α -androsztán-3 β -ol-acetát (52b) és 16 α ,17 α -epoximetilén-5 α -androsztán-3 β -ol-acetát (53b)

304 mg (1 mmol) 52a-t illetve 53a-t feloldottunk 3 ml piridin és 3 ml ecetsav-anhidrid elegyében, 6 órán át szobahőmérsékleten állni hagytuk, vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot leszűrtük, mostuk, szárítottuk, metanolból átkristályosítottuk. 310 mg (89%) 52b-t (Op.: 108-111 °C; $[\alpha]_D^{20} = -13$) illetve 300 mg (86%) 53b-t (Op.: 183-185 °C; $[\alpha]_D^{20} = +15$) kaptunk.

3-Metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (68) inverziós észterképzési reakciója

Általános módszer

Jól elporított 860 mg (3 mmol) 68-at, 1,967 g (7,5 mmol) trifenilfoszfint, és 7,5 mmol karbonsavat 20 ml vízmentes toluolban (vagy klórbenzolban, vagy hexametil-foszforsav-triamidban) szuszpendáltunk. Keverés közben 1,1 ml (7,5 mmol) azodikarbonsav-dietilésztert csepegtettünk hozzá, majd CaCl₂-os csővel ellátott visszafolyós hűtővel felszerelt lombikban 1,5 órán át 80 °C-on kevertük a reakcióelegyet. A toluolt (illetve klórbenzolt) rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottuk, a maradékot szilikagél oszlopon kloroformmal kromatografáltuk. Először 70-et eluáltuk, melyet metanolos átkristályosítással megtisztítottunk a trifenilfoszfin szennyezéstől, további eluálással a megfelelő észterhez (69) jutottunk, melyet metanoltól kristályosítottunk.

Oldószerként hexametil-foszforsav-triamid alkalmazása esetén a reakcióidő eltelte után a reakcióelegyet 200 ml vízre öntöttük, és egy éjszakán át állni hagytuk. A leülepedett olajról a vizet dekantáltuk, az olajat kloroformban oldottuk, vízzel mostuk, szárítás és bepárlás után kloroformmal kromatografáltuk.

69a: Op.: 98-101 °C; $[\alpha]_D^{20} = -17$

69b: Op.: 154-155 °C; $[\alpha]_D^{20} = -31$

69c: Op.: 173-174 °C; $[\alpha]_D^{20} = -5$

69d: Op.: 86-89 °C; $[\alpha]_D^{20} = -77$

3-Metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (71) inverziós észterképzési reakciója

Jól elporított 286 mg (1 mmol) 71-et, 655 mg (2,5 mmol) trifenilfoszfint, és 418 mg (2,5 mmol) *p*-nitrobenzoesavat 20 ml vízmentes toluolban (illetve klórbenzolban) szuszpendáltunk. Keverés közben 0,37 ml (2,5 mmol) azodikarbonsav-dietilésztert csepegtettünk hozzá, majd CaCl₂-os csővel ellátott visszafolyós hűtővel felszerelt lombikban 1,5 órán át 80 °C-on kevertük. A toluolt (illetve klórbenzolt) rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottuk, a maradékot

szilikagél oszlopon kloroformmal kromatografáltuk. Először 260 mg (60%) **70**-et eluáltunk, melyet aceton–metanol elegyből kristályosítottunk, további eluálással 22 mg (5%), illetve 17mg (4%) **72**-höz jutottunk, melyet acetonból kristályosítottunk; (Op.: 159-162 °C; $[\alpha]_D^{20} = +86$).

16-Metil-3-metoxiösztrol-1,3,5(10)-trién-17β-ol (15, 16) inverziós észterképzési reakciója

Jól elporított 900 mg (3 mmol) **15**-öt vagy **16**-ot, 1,967 g (7,5 mmol) trifenilfoszfint és 1,253 g (7,5 mmol) *p*-nitrobenzoésavat 20 ml vízmentes toluolban szuszpendáltunk. Keverés közben 1,1 ml (7,5 mmol) azodikarbonsav-dietilésztert csepegtettünk hozzá, majd CaCl₂-os csővel ellátott visszafolyós hűtővel felszerelt lombikban 1,5 órán át 80 °C-on kevertük. A toluolt rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottuk, a maradékot szilikagél oszlopon kloroformmal kromatografáltuk. Először 42 mg (5%) **74**-et (Op.: 95-98 °C; $[\alpha]_D^{20} = +86$) eluáltuk, melyet metanolból átkristályosítottunk, további eluálással 216 mg (16%) **73**-hoz (Op.: 145-147 °C; $[\alpha]_D^{20} = -4$) illetve 810 mg (60%) **75**-höz (Op.: 161-163 °C; $[\alpha]_D^{20} = +13$) jutottunk, melyet aceton–metanol elegyből kristályosítottunk.

16-Metil-5α-androsztán-3β,17β-diol-3-acetát (27b, 26b) inverziós észterképzési reakciója

Jól elporított 1,045 g (3 mmol) **27b**-t illetve **26b**-t, 1,967 g (7,5 mmol) trifenilfoszfint és 1,253 g (7,5 mmol) *p*-nitrobenzoésavat 20 ml vízmentes toluolban szuszpendáltunk. Keverés közben 1,1 ml (7,5 mmol) azodikarbonsav-dietilésztert csepegtettünk hozzá, majd CaCl₂-os csővel ellátott visszafolyós hűtővel felszerelt lombikban 1,5 órán át 80 °C-on kevertük. A toluolt rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottuk, a maradékot szilikagél oszlopon kloroformmal kromatografáltuk. Először **77**-et eluáltuk, melyet metanolból átkristályosítottunk, további eluálással 283 mg (19%) **76**-hoz (Op.: 192-195 °C; $[\alpha]_D^{20} = +12$) illetve 597 mg (40%) **78**-hoz

(Op.: 97-100 °C; $[\alpha]_D^{20} = -21$) jutottunk, melyet aceton–metanol elegyből kristályosítottunk.

3-Benziloxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (79b)

5 g (220 mmol) Na-ot feloldottunk 250 ml metanolban és 27 g (100 mmol) **79a**-t adtunk hozzá. Az elegyet addig kevertük enyhe melegítés közben, míg a szteroid fel nem oldódott, majd 25 ml (150 mmol) benzil-kloridot csepegtettünk hozzá és 6 órán át forraltuk. A reakcióelegyet vízre öntöttük, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk és acetonból átkristályosítottuk, 32.4 g (90%) **79b**-t (Op.: 127-128 °C; $[\alpha]_D^{20} = +132$) kaptunk.

3-Benziloxi-16-hidroximetilénöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (80a)

2,5 g (110 mmol) Na-ot feloldottunk 120 ml metanolban és az oldószert vákuum-desztillációval eltávolítottuk. A kapott szilárd NaOMe-ot elporítottuk és 100 ml vízmentes benzolban oldott 18 g (50 mmol) **79b**-t adtunk hozzá. A reakcióelegyhez 60 ml frissen desztillált etil-formiátot csepegtettünk, ezután szobahőmérsékleten 2 óráig, majd 50 °C-on 4 óráig kevertük. Az elegyet jégre öntöttük, a vizes fázist elválasztottuk és híg sósavval átsavanyítottuk (pH 3). A kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk (18,5 g, 95%).

16-Acetoximetilén-3-benziloxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (80b)

7,76 g (20 mmol) Nyers **80a**-t feloldottunk 10 ml piridin és 10 ml ecetsav-anhidrid elegyében, az szobahőmérsékleten állni hagytuk 12 órán át, majd 5 ml tömény kénsav és 300 g jég elegyére öntöttük. A kivált csapadékot leszűrtük és metanol–víz elegyből átkristályosítottuk, 8,1 g (94%) **80b**-t (Op.: 215-218 °C; $[\alpha]_D^{20} = +98$) kaptunk.

3-Benziloxi-16-hidroxiometilösztrea-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (81a, 82a, 83a)

19,4 g (50 mmol) **80a**-t szuszpendáltunk 500 ml etanolban és jeges-vizes hűtés közben 8,1 g (150 mmol) KBH_4 -et adagoltunk hozzá kis részletekben. A reakcióelegyet 24 óráig állni hagytuk, majd híg sósavval átsavanyítottuk. A kapott oldatot 1000 g jégre öntöttük, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk. A 18 g (92%) megszáritott izomerelegyet (**81a, 82a, 83a**) katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében 500 ml diklórmétán és 100 ml aceton elegyében szuszpendáltuk és 1 órán át forraltuk, majd morfolinnal semlegesítettük és bepároltuk. A maradékot 50 ml kloroformban oldottuk és alumínium-oxid oszlopra vittük, kloroform–petroléter (1:3) eleggyel 9,75 g (49%) **81c**-t (Op.: 133-134 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56$) eluáltunk. Kloroformmal folytatva az eluálást **82a** és **83a** keverékét kaptuk, a keveréket forró acetonban feloldottuk. Az oldatból 6,7 g (37%) **82a** (Op.: 151-153 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56$) kristályosodott ki. A bepárolt anyagot szilikagél oszlopon *terc*-butil-metil-éterrel kromatografáltuk, elsőként 1,3 g (7%) **82a**-t eluáltunk, majd folytatva az eluálást 850 mg (4,7%) **83a**-t (Op.: 128-130 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46$) kaptunk.

Katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében 8,64 g (20 mmol) **81c**-t feloldottunk 150 ml 96%-os etanolban és szobahőmérsékleten állni hagytuk 6 órán át. A kivált kristályokat szűrtük, mostuk, szárítottuk és kloroform–petroléter elegyből való átkristályosítás után 7,5 g (95%) **81a**-t (Op.: 151-153 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45$) kaptunk.

16-Acetoximetil-3-benziloxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17-ol-acetát izomerek (81b, 82b, 83b)

(Általános előállítási módszer)

3,9 g (10 mmol) 3-Benziloxi-16-hidroxiometilösztrea-1,3,5(10)-trién-17-olt (**81a, 82a, 83a**) feloldottunk 10 ml piridin és 10 ml ecetsav-anhidrid elegyében, az oldatot 12 óráig szobahőmérsékleten állni hagytuk, vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk és metanolból átkristályosítottuk. 4,7 g

(98%) **81b**-t (Op.: 100-101 °C; $[\alpha]_D^{20} = +37$), 4,65 g (97%) **82b**-t (Op.: 131-132 °C; $[\alpha]_D^{20} = +3$) és 4,55 g (95%) **83b**-t (Op.: 79-82 °C; $[\alpha]_D^{20} = +51$) kaptunk.

16 α -Acetoximetil-3-benziloxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (82c)

20 g (50 mmol) **81a**-t feloldottunk 80 ml piridinben és jeges-vizes hűtés közben 40 ml piridinben oldott 5 ml (50 mmol) ecetsav-anhidridet csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 3 óráig kevertük, 50 ml tömény kénsav és 1000 g jég elegyére öntöttük, kloroformmal extraháltuk, az extraktumot NaHCO₃-oldattal és vízzel mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk. A kapott olajat szilikagél oszlopon etil-acetát-kloroform (1:9) eleggyel kromatografáltuk. Elsőként 2,4 g (10%) **82b**-t eluáltunk, majd 14,4 g (65%) **82c**-t (Op.: 91-93 °C; $[\alpha]_D^{20} = +49$) kaptunk. Metanollal folytatva az eluálást 3,8 g (19%) átalakulatlan kiindulási anyagot nyertünk vissza.

16 α -Acetoximetil-3-benziloxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (85)

10,8 g (25 mmol) **82c**-t feloldottunk acetonban és 10 ml Jones-reagenst csepegtettünk hozzá jeges hűtés közben. A reakcióelegyet 500 g jégre öntöttük, kloroformmal extraháltuk, a kloroformot vízzel mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, aceton-petroléter elegyből kristályosítottuk, 10,2 g (94%) **85**-öt (Op.: 111-113 °C; $[\alpha]_D^{20} = +98$) kaptunk.

16 α -Acetoximetil-3-benziloxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (84c)

3,8 g (100 mmol) LiAlH₄-et szuszpendáltunk 200 ml vízmentes dietil-éterben, és óvatosan, sós-jeges hűtés közben 28,25 ml (300 mmol) *tert*-butil-alkoholt csepegtettünk hozzá. A kapott szuszpenzióhoz 150 ml vízmentes dietil-éterben oldott 8,64 g (20 mol) **85**-öt csepegtettünk és hűtés mellett még 1 óráig kevertük. Ezt követően a reagens feleslegének elbontására óvatosan, hűtés és keverés közben 200 ml vizet csepegtettünk az elegyhez és híg sósavval átsavanyítottuk. A szerves fázis elválasztása után a vizes fázist dietil-éterrel

extraháltuk, az egyesített éteres fázisokat vízzel mostuk, szárítottuk, bepároltuk és szilikagél oszlopon *terc*-butil-metil-éter–petroléter (4:6) eleggyel kromatografáltuk. Először 1,42 g (16%) **84c**-t (Op.: 58-60 °C; $[\alpha]_D^{20} = +40$) kaptunk, további eluálás 5,34 g (61%) **82c**-t eredményezett.

16 α -Acetoximetil-3-benziloxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 α -ol-acetát (84b)

2,17 g (5 mmol) **84c**-t feloldottunk 5 ml piridin és 5 ml ecetsav-anhidrid elegyében és 12 óráig szobahőmérsékleten állni hagytuk. Az elegyet vízzel elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, metanolból való átkristályosítás után 2,30 g (96%) **84b**-t (Op.: 106-108 °C; $[\alpha]_D^{20} = +67$) kaptunk.

3-Benziloxi-16 α -hidroximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (84a)

470 mg (1 mmol) **75b**-t feloldottunk 54 mg (1 mmol) NaOMe-ot tartalmazó 25 ml metanolban és 24 óráig szobahőmérsékleten állni hagytuk. A kivált csapadékot szűrtük, mostuk, szárítottuk, etanolból való átkristályosítás után 360 mg (91%) **84a**-t (Op.: 139-141 °C; $[\alpha]_D^{20} = +81$) kaptunk.

16 α -Hidroximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-3,17-diol izomerek (81d, 82d, 83c, 84d)

590 mg (1,5 mmol) 3-Benziloxi-16-hidroximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-17-olt (**81a**, **82a**, **83a**, **84a**) feloldottunk 50 ml etanolban, és autoklávban 20 bar H₂-nyomáson 3 óráig szobahőmérsékleten kevertük. A reakcióelegyet leszűrtük, az oldószer háromnegyed részét lepároltuk és etanol–víz elegyből kristályosítottuk.

81d: 430 mg (94%) (Op.: 279-282 °C)

82d: 425 mg (93%) (Op.: 297-298 °C; $[\alpha]_D^{20} = +160$)

83c: 410 mg (90%) (Op.: 235-238 °C)

84d: 420 mg (92%) (Op.: 255-258 °C)

A D-szekoszteroid 92a Grignard-reakciója o-brómbenzil-bromiddal illetve o-jódbenzil-jodiddal

48 mg (2 mmol) Mg-forgácsra és egy jódkristályra 3 ml vízmentes dietil-étert rétegeztünk N₂-atmoszféra alatt, és 10 ml dietil-éterben oldott 2 mmol o-brómbenzil-bromidot (500 mg) –ill. o-jódbenzil-jodidot (688 mg)– csepegtettünk hozzá keverés közben. Miután a Mg teljes egészében átalakult, lassú ütemben 10 ml dietil-éterben oldott 300 mg (1 mmol) **92a**-t csepegtettünk a reakcióelegyhez és 12 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Híg sósavval elbontottuk, éterrel extraháltuk, az egyesített éteres fázisokat vízzel mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, szilikagél oszlopon diklórmétán–petroléter (1:1) eleggyel kromatografáltuk. Először 291 mg (62%) **112a**-t (Op.: 133-135 °C; $[\alpha]_D^{20} = -32$) – ill. 255 mg (49%) **112b**-t (Op.: 107-109 °C; $[\alpha]_D^{20} = -42$) – eluáltunk, majd 153 mg (32%) **113a**-t (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = +44$) – ill. 134 mg (26%) **113b**-t (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = +30$) – kaptunk.

A D-szekoszteroid 92b Grignard-reakciója o-brómbenzil-bromiddal

48 mg (2 mmol) Mg-forgácsra és egy jódkristályra 3 ml vízmentes dietil-étert rétegeztünk N₂-atmoszféra alatt, és 10 ml dietil-éterben oldott 500 mg (2 mmol) o-brómbenzil-bromidot csepegtettünk hozzá keverés közben. Miután a Mg teljes egészében átalakult, lassú ütemben 10 ml dietil-éterben oldott 375 mg (1 mmol) **92b**-t csepegtettünk a reakcióelegyhez és 12 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Híg sósavval elbontottuk, éterrel extraháltuk, az egyesített éteres fázisokat vízzel mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, szilikagél oszlopon diklórmétán–petroléter (6:4) eleggyel kromatografáltuk, 503 mg (92%) diasztereomer keveréket (**112c** és **113c**) kaptunk.

A 112d és 113d előállítása

Feloldottunk 470 mg (1 mmol) **112a**-t –illetve **113a**-t– 2 ml piridin és 2 ml ecetsav-anhidrid elegyében és 10 órán át 50 °C-on kevertük; 1 ml tömény kénsav és

20 g jég elegyére öntöttük, éterrel extraháltuk, vízzel mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk. Aceton–metanol elegyből történő átkristályosítás után 456 mg (89%) **112d**-t (Op.: 113-115 °C; $[\alpha]_D^{20} = -47$), illetve diklór-metán–petroléter elegyből kristályosítva 466 mg (91%) **113d**-t (Op.: 93-96 °C; $[\alpha]_D^{20} = +56$) kaptunk.

A 115a és 115b előállítása

940 mg (2 mmol) diasztereomer keverék **112a**-t és **113a**-t –illetve 1090 mg (2 mmol) **112c**-t és **113c**-t– feloldottunk 20 ml diklórmetánban. Hozzácsepegtettünk 12 ml diklórmetánban oldott 1,02 g (2,4 mmol) Dess-Martin-reagenst (**114**) keverés közben. Miután szobahőmérsékleten kevertük 20 percig, 90 ml dietil-éterrel elhígítottuk és 30 ml 1,3 M NaOH-oldatot adtunk hozzá. A kétfázisú rendszert még 10 percig erőteljesen kevertük. A fázisok szétválasztása után az éteres fázist extraháltuk 30 ml 1,3 M NaOH-oldattal, 30 ml telített NaCl-oldattal és 30 ml vízzel, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, szilikagél oszlopon diklórmetán–petroléter eluenssel tisztítottuk. 898 mg (96%) **115a**-t (Op.: 88-90 °C; $[\alpha]_D^{20} = +44$), illetve 966 mg (89%) **115b**-t (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = +44$) kaptunk.

A 112a, 112d, 113d, 115a és 115b gyűrűzárási reakciója

(Általános kísérleti módszer)

0,6 mmol kiindulási szteroidot és 452 mg (1,5 mmol) tetrabutylammónium-acetátot feloldottunk 10 ml DMF/CH₃CN/H₂O (5:5:1) oldószer elegyben és sós-jeges hűtés közben motorvákuummal 10 percig szívattuk, majd N₂-nel átöblítettük a rendszert; ezt a műveletet még kétszer megismételtük. Az így oxigénmentesített oldatot olajfürdőn melegítettük és 12 mg (2 mol%) *transz*-di(μ -acetáto)-bis[*o*-(di-*o*-tolilfoszfino)benzil]dipalládium(II) (**95**) katalizátort adtunk hozzá N₂-túlnyomás alatt, miután hőmérséklete elérte az 50 °C-ot. A reakcióelegyet N₂-atmoszféra alatt további 4 órán át 120 °C-on kevertük, szobahőmérsékletre hűtés után 40 ml vizet adtunk hozzá, 3x25 ml éterrel extraháltuk, 25 ml telített NaCl-oldattal mostuk, Mg₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk és az alábbiakban részletezett módon tisztítottuk.

A 112a Heck-típusú reakciójának feldolgozása

A bepárolt extraktumot szilikagél oszlopon diklórmetánnal kromatografáltuk. Először **116a** és **117a** keverékét eluáltuk, majd *tert*-butil-metil-éter–diklórmetán (1:99) eleggyel folytatva az eluálást 47 mg (20%) **118**-at (Op.: 173-175 °C; $[\alpha]_D^{20} = -28$), kaptunk. **116a** és **117a** keverékét AgNO₃-tal kezelt szilikagélen diklórmetánnal újrakromatografáltuk: 21 mg (9%) **117a**-hoz (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = +37$), és 37 mg (16%) **116a**-hoz (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = -60$) jutottunk.

A 112d Heck-típusú reakciójának feldolgozása

A bepárolt extraktumot szilikagél oszlopon diklórmetán–petroléter (7:3) eleggyel tisztítottuk; **116b** és **117b** keverékét kaptuk, melyet AgNO₃-tal kezelt szilikagélen etil-acetát–petroléter (5:95) eluenssel újrakromatografáltunk: 44 mg (17%) **117b**-hez (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = +41$), és 124 mg (48%) **116b**-hez (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = -64$) jutottunk.

A 113d Heck-típusú reakciójának feldolgozása

A bepárolt extraktumot szilikagél oszlopon diklórmetán–petroléter (6:4) eleggyel tisztítottuk; **119b** és **120b** keverékét kaptuk, melyet AgNO₃-tal kezelt szilikagélen etil-acetát–petroléter (1:9) eluenssel újrakromatografáltunk: 112 mg (39%) **119b**-hez (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = -9$), és 34 mg (48%) **120b**-hez (Op.: 142-144 °C; $[\alpha]_D^{20} = +352$) jutottunk.

A 115a és 115b Heck-reakciójának feldolgozása

A bepárolt extraktumot szilikagél oszlopon diklórmetán–petroléter (6:4) eleggyel kromatografáltuk; először 32 mg (14%) **122a**-t (Op.: 227-229 °C; $[\alpha]_D^{20} = +411$) – ill. 22 mg (8%) **122b**-t (Op.: 218-220 °C; $[\alpha]_D^{20} = +302$) – eluáltunk, további eluálással **121a**-t – ill. **121b**-t – kaptuk, melyet AgNO₃-tal kezelt szilikagélen diklórmetán eluenssel további tisztításnak vetettünk alá, így 139 mg

(60%) **121a**-hoz (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = +23$) – ill. 178 mg (64%) **121b**-hez (Op.: 198-200 °C; $[\alpha]_D^{20} = +29$) – jutottunk.

A 121a és 121b hidrogénezése

193 mg (0,5 mmol) **121a**-t – illetve 231 mg (0,5 mmol) **121b**-t – feloldottunk 20 ml etil-acetátban, 50 mg Pd-C (10% Pd) katalizátort adtunk hozzá és autoklávban szobahőmérsékleten, 20 bar H₂-nyomáson 5 óráig kevertük. Celiten szűrtük és bepárlás után 185 mg (95%) **123a**-t (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = +52$) – ill. 174 mg (93%) **123b**-t (színtelen olaj; $[\alpha]_D^{20} = +58$) – kaptunk.

A 121a NaBH₄-del végzett redukciója

193 mg (0,5 mmol) **121a**-t feloldottunk 15 ml metanolban és 100 mg NaBH₄-et adtunk hozzá. Híg sósavval átsavanyítottuk, éterrel extraháltuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, az izomerarányt ¹H-NMR-spektroszkópiával állapítottuk meg.

A 122a LiAlH₄-del végzett redukciója

50 mg LiAlH₄-et felfuszpendáltunk 5 ml vízmentes THF-ban só-jég hűtés mellett és 5 ml vízmentes THF-ban oldott 19 mg (0,05 mmol) **122a**-t adtunk hozzá. Szobahőmérsékleten 1 óráig kevertük, majd 10 ml vízzel elbontottuk, híg sósavval átsavanyítottuk, éterrel extraháltuk, Na₂SO₄-on szárítottuk, bepároltuk, az izomerarányt ¹H-NMR-spektroszkópiával állapítottuk meg.

A D-szekoszteroid 92a Grignard-reakciója o-dibrómbenzollal

48 mg (2 mmol) Mg-forgácsra és egy jódkristályra 3 ml vízmentes dietil-étert rétegeztünk N₂-atmoszféra alatt, és 10 ml dietil-éterben oldott 470 mg (2 mmol) o-dibrómbenzolt csepegtettünk hozzá keverés közben. Miután a Mg teljes egészében átalakult, lassú ütemben 10 ml dietil-éterben oldott 300 mg (1 mmol) **92a**-t csepegtettünk a reakcióelegyhez és 12 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Híg

sósavval elbontottuk, éterrel extraháltuk, az egyesített éteres fázisokat vízzel mostuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk, bepároltuk, szilikagél oszlopon diklórmétán–petroléter (6:4) eleggyel kromatografáltuk, 188 mg (41%) diasztereomer keveréket (126) kaptunk.

A 127 előállítása

455 mg (1 mmol) 126 diasztereomer keveréket feloldottunk 10 ml diklórmétánban és hozzácsepegtettünk 6 ml diklórmétánban oldott 510 mg (1,2 mmol) Dess-Martin-reagenst (114) keverés közben. Miután szobahőmérsékleten kevertük 20 percig, 50 ml dietil-éterrel elhígítottuk és 15 ml 1,3 M NaOH-oldatot adtunk hozzá. A kétfázisú rendszert még 10 percig erőteljesen kevertük. A fázisok szétválasztása után az éteres fázist extraháltuk 30 ml 1,3 M NaOH-oldattal, 30 ml telített NaCl-oldattal és 30 ml vízzel, Na_2SO_4 -on szárítottuk, bepároltuk, szilikagél oszlopon diklórmétán–petroléter eluenssel tisztítottuk, 363 mg (80%) 127-et (színtelen olaj; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +57$) kaptunk.

A 127 gyűrűzárási reakciója

270 mg (0,6 mmol) 127-et és 452 mg (1,5 mmol) tetrabutylammónium-acetátot feloldottunk 10 ml DMF/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (5:5:1) oldószerkelegyen és sós-jeges hűtés közben motorvákuummal 10 percig szívattuk, majd N_2 -nel átöblítettük a rendszert; ezt a műveletet még kétszer megismételtük. Az így oxigénmentesített oldatot olajfürdőn melegítettük és 12 mg (2 mol%) *transz*-di(μ -acetato)-bisz[*o*-(di-*o*-tolilfoszfino)benzil]dipalládium(II) (95) katalizátort adtunk hozzá N_2 -túlnyomás alatt, miután hőmérséklete elérte az 50 °C-ot. A reakcióelegyet N_2 -atmoszféra alatt további 4 órán át 120 °C-on kevertük, szobahőmérsékletre hűtés után 40 ml vizet adtunk hozzá, 3x25 ml éterrel extraháltuk, 25 ml telített NaCl-oldattal mostuk, Mg_2SO_4 -on szárítottuk, bepároltuk és szilikagél oszlopon diklórmétán–petroléter (6:4) eleggyel tisztítottuk, 177 mg (80%) 128 és 129 elegyét kaptuk, az izomerarányt ^1H -NMR-spektroszkópiával állapítottuk meg.

A 128 és 129 elegyének protonkatalizált izomerizációja

50 mg (0,13 mmol) 4:1 arányú izomerelegyet (128, 129) és 90 mg (0,39 mmol) (-)-kámforszulfonsavat feloldottunk 5 ml kloroformban és 250 óráig forraltuk (az oldószert időnként pótoltuk). A reakcióelegyet lehűlés után szilikagélen szűrtük, bepároltuk, 47 mg (94%) 129-et kaptunk.

121a protonkatalizált izomerizációja

50 mg (0,13 mmol) 121a-t és 30 mg (0,13 mmol) (-)-kámforszulfonsavat feloldottunk 5 ml kloroformban és 48 óráig forraltuk (az oldószert időnként pótoltuk). A reakcióelegyet lehűlés után szilikagélen szűrtük, bepároltuk, 43 mg (80%) 130-at (Op.: 130-132 °C; $[\alpha]_D^{20} = +48$) kaptunk.

5. Összefoglalás

Az alkilezett szteroidok kedvező farmakológiai hatásának felismerése óta számos, a szteránváz különböző helyén metilcsoportot tartalmazó származék szintézise valósult meg. Az irodalmi adatokból kitűnik, hogy amíg az újonnan bevitt metilcsoportnak a vázon elfoglalt helye a szintézismenetből egyértelműen következik, addig a térhelyzetének leírása sok esetben bizonytalan maradt.

A 16-metil-17-hidroxi izomerek előállításának az irodalomban követett általános módja a 16α -metil-17-keto-, illetve a 16β -metil-17-keto-szteroidok redukciója, amely a megfelelő 16α -metil-17 β -hidroxi-, illetve 16β -metil-17 β -hidroxi izomerekhez vezet.

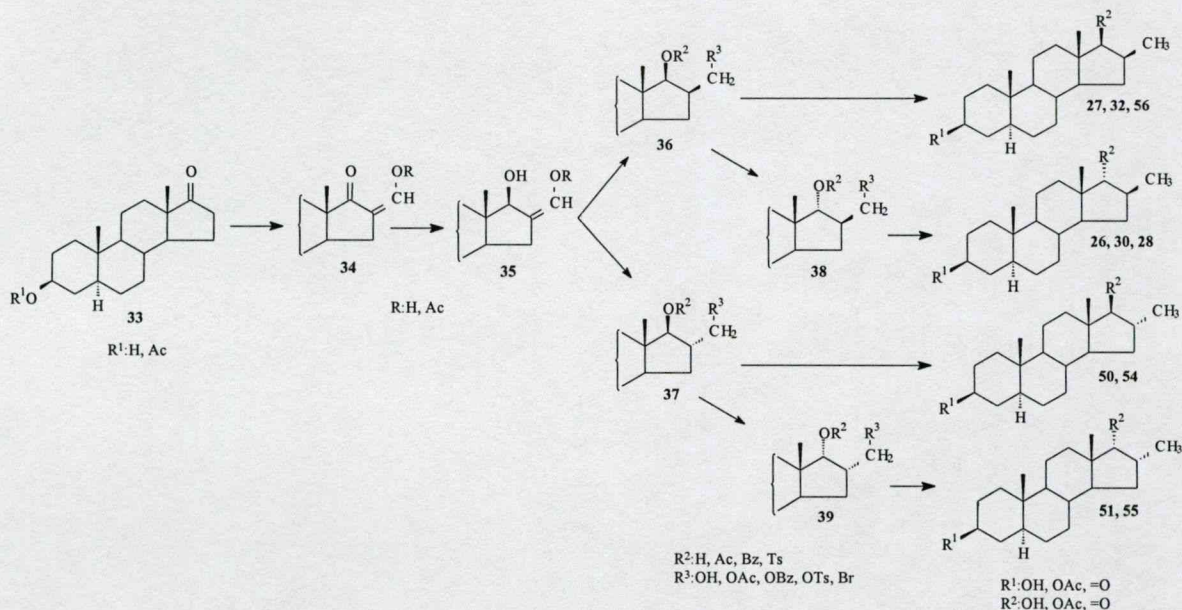
Az utóbbi időben bebizonyosodott, hogy a 16-alkil-17-keto-szteroidok mind savas, mind bázisos körülmények között egyensúlyi izomerizációban vesznek részt, így a belőlük előállított izomerek sokszor keverékeknek bizonyultak.

Ennek a hibalehetőségnek a kiküszöbölésére munkánk során bizonyított konfigurációjú 16-hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomereket (36-39) állítottunk elő, melyek 16-*p*-tolilszulfoniloximetil származékait LiAlH_4 -del 16-metil-17-hidroxi vegyületekké redukáltuk (27, 26, 50, 51). Mivel a redukció királis centrumot nem érint, a kapott 16-metil-17-hidroxi izomerek térszerkezete megegyezik a kiindulási vegyületkével.

A 16-hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomerek előállítására elkészítettük a 3 β -hidroxi-16-hidroximetilén-5 α -androsztán-17-ont (34), melynek diacetátját kontrollált körülmények között két lépésben redukáltuk, és így jutottunk a 16α - és a 16β -hidroximetil-17 β -hidroxi izomerekhez (36, 37).

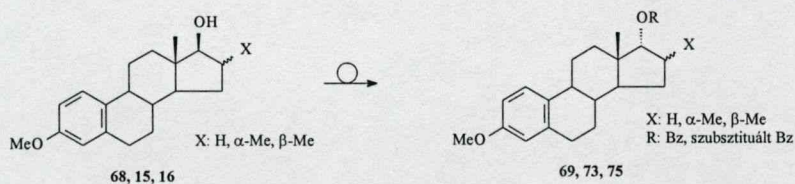
A másik két izomer előállítására egyrészt a 16β -*p*-tolilszulfoniloximetil-17 β -acetát, a 16β -*p*-tolilszulfoniloximetil-17 β -benzoát illetve a 16β -brómmetil-17 β -benzoát, másrészt a 16α -acetoximetil-17 β -*p*-tolilszulfonát illetve 16α -benzoiloximetil-17 β -*p*-tolilszulfonát acetolízisét hajtottuk végre ecetsavban AgOAc jelenlétében. A 16 β ,17 α (38) illetve 16 α ,17 α (39) izomerek keletkezése mindkét

esetben egy hattagú aciloxónium kation átmeneti terméken keresztül lejátszódó (AcO-6) illetve (BzO-6) általános szimbólummal jellemezhető szomszédcsoport-részvétellel magyarázható.



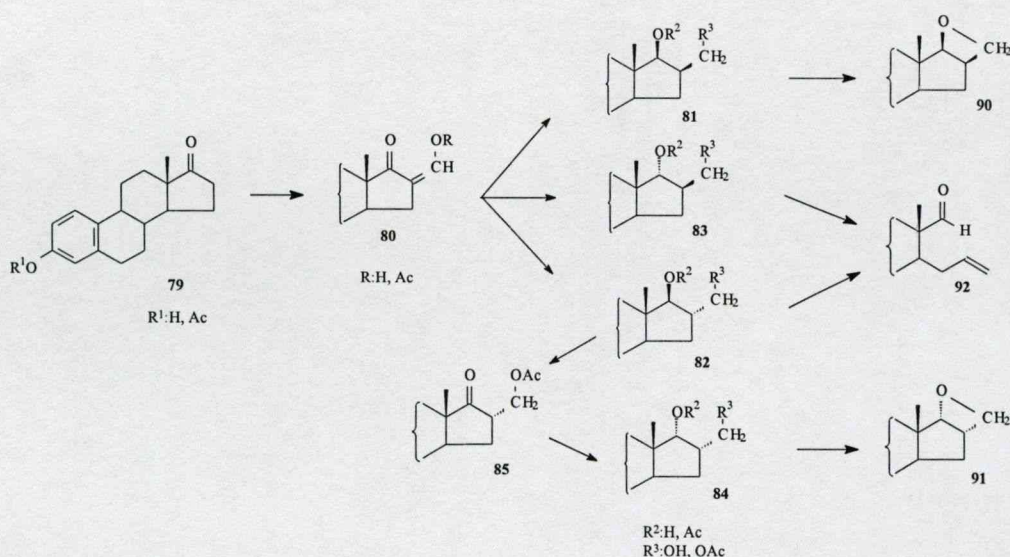
A négy 16-hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomer (36-39) birtokában a fent leírt módon előállítottuk a megfelelő 16-metil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol (27, 26, 50, 51) vegyületeket. Ez utóbbiak szelektív acetilezésével elkészítettük a 3 β -monoacetátokat, míg a 3,17-diacetátok szelektív hidrolízisével a 17-monoacetátokhoz jutottunk. A szelektíven acetilezett származékok Jones-oxidációjával megkaptuk a 17-hidroxi-16-metil-5 α -androsztán-3-on (32, 30, 54, 55) izomereket.

A 16 β -metil-17 α -hidroxi és 16 α -metil-17 α -hidroxi izomereket más úton is – a könnyebben hozzáférhető 16 β -metil-17 β -hidroxi (27) illetve 16 α -metil-17 α -hidroxi (26) vegyületek C-17-es hidroxilcsoportjának inverziós észterképzési reakciójával – előállítottuk. Ehhez a legalkalmasabb kísérleti körülmények kidolgozása céljából a modellvegyületként alkalmazott 3-metoxiösztro-1,3,5(10)-



trién-17 β -ol (**68**) illetve 16-metil-3-metoxiösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**15**, **16**) Mitsunobu-reakcióját különböző oldószerekben különböző karbonsavak felhasználásával hajtottuk végre.

A 16-hidroximetil-5 α -androsztán-3 β ,17-diol izomerek előállításánál nyert tapasztalatok illetve a C-16-os helyzetben szubsztituált alkilcsoporthoz tartalmazó ösztadiol származékok antiösztrogén tulajdonságáról beszámoló irodalmi adatok alapján vizsgálatainkat kiterjesztettük az ösztéránvázak vegyületekre is.



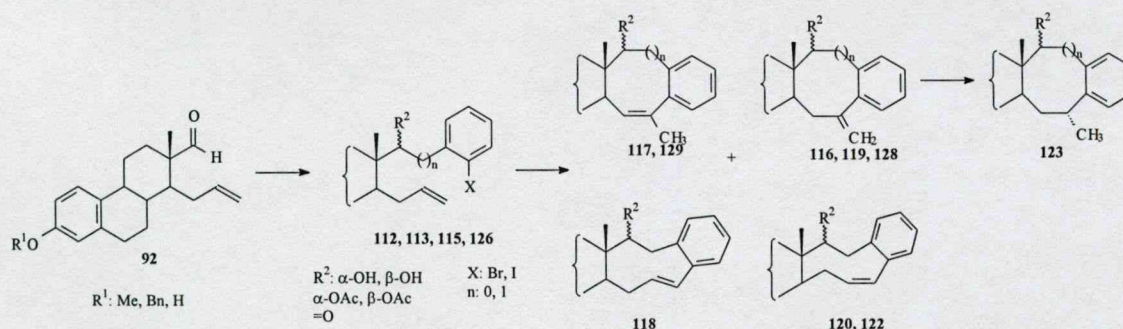
A 16-hidroximetilösztrea-1,3,5(10)-trién-3,17-diol izomerek előállításához az ösztér-3-benziléter (**79**) Claisen-kondenzációjával nyert 3-benziloxi-16-hidroximetilénösztrea-1,3,5(10)-trién-17-ont (**80**) KBH_4 -del redukáltuk, így megkaptuk a C-3-as hidroxilcsoportján védett 16 α - és 16 β -hidroximetil-17 β -hidroxi és 16 β -hidroximetil-17 α -hidroxi izomereket (**81**, **82**, **83**). A negyedik izomer előállításához a 16 α -acetoximetil-17 β -hidroxi származék (**82**) C-17-es hidroxilcsoportját oxidáltuk, a kapott 16 α -acetoximetil-17-ke-ton (**85**) redukcióját $Li(tBuO)_3AlH$ -del végrehajtva a 16 α ,17 α és 16 α ,17 β izomerek keverékét (**82**, **84**) kaptuk. Az 5 α -androsztán sorban a 16 α ,17 α -izomer előállítására alkalmazott szolvolitikus eljárás-hoz képest a redukciós módszernek az az előnye, hogy ez utóbbi

esetén nem keletkezik eliminációs melléktermék és a visszanyert $16\alpha,17\beta$ izomer oxidáció után visszavihető a redukciós folyamatba.

A benzil védőcsoport hidrogenolízissel való lehasítása után a négy 16-hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol izomer birtokában lehetőségünk volt összehasonlító receptorkötődési vizsgálatok elvégzésére.

A 16-hidroximetil-17-hidroxi szteroidok továbbalakítására a fentiekén kívül számos más lehetőség is kínálkozik. A 16-p-tolilszulfoniloximetil-17-hidroxi vegyületek *cisz* izomerjei lúgos alkoholízissel a D-gyűrűhöz kondenzált oxetánokká (**90**, **91**) alakíthatók, míg a *transz* izomerek ugyanahhoz a D-szeko származékhoz (**92**) vezetnek. Ez utóbbi reaktív formilcsoportja és kettőskötésű oldallánca folytán alkalmas a közepes tagszámú D-gyűrűt tartalmazó szteroidok szintézisére.

A D-homológok előállítására a C-3-as hidroxilcsoportján védett D-szekovegyület (**92**) szelektív Grignard-reakcióját hajtottuk végre o-brómbenzil-bromiddal, o-jódbenzil-jodiddal illetve o-dibrómbenzollal. A kapott diasztereomer alkoholokat, acetátjaikat illetve ketonná oxidált származékaikat (**112**, **113**, **115**) intramolekuláris Heck-reakció alkalmazásával Pd-katalizálta gyűrűzárási reakciónak vetettük alá. A kiindulási vegyulettől függően exo-metiléncsoportot tartalmazó 7- és 8-tagú D-gyűrűs (**116**, **119**, **128**) illetve a gyűrűben *Z*- és *E*-helyzetű kettőskötést tartalmazó 7-, 8- (**117**, **129**) és 9-tagú (**118**, **120**, **122**) D-gyűrűs ösztroon és ösztradiol homológokat állítottunk elő.



6. Summary*

Since discovering the favourable pharmacological properties of the alkyl steroids, synthesis of derivatives containing methyl group at different position of the steran skeleton has been performed. The site of the methyl group unequivocally follows from the method of synthesis, but the literature reveals uncertainties in deciding its steric position.

General method followed in the literature for preparing 16-methyl-17-hydroxy isomers is the reduction of the corresponding 16-methyl-17-keto derivative.

Recently it has been shown that isomerisation of 16-methyl-17-keto compounds occurs under both acidic and basic conditions. Thus, the stereochemical homogeneity of the 16-methyl-17-hydroxy isomers obtained from the reduction method is in doubt.

In order to exclude the possibility of isomerisation, the four possible 16-hydroxymethyl-5 α -androstane-3 β ,17-diol isomers (36-39) of proven configuration were prepared, and their 16-*p*-tolylsulfonyloxymethyl derivatives were reduced with LiAlH₄ to obtain the 16-methyl-17-hydroxy isomers (27, 26, 50, 51). Since the reduction does not involve any chiral centre, the configuration of the compounds obtained agrees with that of the starting compounds.

For the synthesis of 16-hydroxymethyl-5 α -androstane-3 β ,17-diol isomers, the 3 β -hydroxy-16-hydroxymethylen-5 α -androstan-17-on (34) was prepared by Claisen condensation, the diacetate of which was reduced in two steps to get the 16 α - and 16 β -hydroxymethyl-17 β -hydroxy isomers (36, 37).

To synthesize the other two isomers a solvolysis procedure was performed. Solvolysis of the 16 β -*p*-tolylsulfonyloxymethyl-17 β -acetate, the 16-*p*-tolylsulfonyloxymethyl-17 β -benzoate and 16 β -bromomethyl-17 β -benzoate in acetic acid in the presence of AgOAc afforded the 16 β ,17 α isomer, while solvolysis of 16 α -acetoxymethyl-17 β -*p*-tolylsulfonate and 16 α -benzoyloxymethyl-17 β -*p*-

* See summary schemes in the Hungarian version

tolylsulfonate resulted in the 16 α ,17 α isomers. The formation of the 16 β ,17 α (38) and 16 α , 17 α (39) isomers can be explained by a neighbouring group participation proceeding via a six-membered cyclic acetoxonium or benzoxonium intermediate characterised by (AcO-6) and (BzO-6) symbols.

The synthesized four 16-hydroxymethyl-5 α -androstane-3 β ,17-diol isomers (36-39) were transformed to the corresponding 16-methyl-5 α -androstane-3 β ,17-diols (27, 26, 50, 51) according to the method described above.

Selective acetylation of the diols gave the 3-monoacetates, while selective hydrolysis of the diacetates yielded the 17-monoacetates. The 17-hydroxy-16-methyl-5 α -androstane-3-on isomers (32, 30, 54, 55) were obtained by Jones oxidation of the selectively acetylated derivatives.

The 16 β -methyl-17 α -hydroxy and 16 α -methyl-17 α -hydroxy isomers were prepared on an alternative reaction path: by the inversion esterification of the C-17 hydroxyl group of the more easily available 16 α - and 16 β -methyl-17 β -hydroxy compounds (26, 27). To develop the most suitable conditions for this method, the Mitsunobu reaction of the 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (68) and the 16-methyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (15, 16) was carried out in different solvents using different carboxylic acids.

Based on the experiences obtained from the preparation of the 16-hydroxymethyl-5 α -androstane-3 β ,17-diols and on the literature data reporting the antiestrogen properties of estradiol derivatives containing substituted alkyl group at C-16 position, we extended our studies to steroids with estran skeleton.

In order to synthesize the 16-hydroxymethylestra-1,3,5(10)-triene-3,17-diols, the 3-benzyloxy-16-hydroxymethylenestra-1,3,5(10)-trien-17-on (80) obtained from the Claisen condensation of the estron-3-benzyl ether (79) was reduced to get the 16 α - and 16 β ,17 β , and the 16 β ,17 α isomers (81, 82, 83) protected at C-3 hydroxyl group.

Synthesis of the remaining forth isomer was performed via the Jones oxidation and subsequent reduction of the 16 α -acetoxymethyl-17 β -hydroxy

derivative (85) with $\text{Li}(t\text{BuO})_3\text{AlH}$ to receive the mixture of the $16\alpha,17\alpha$ (84) and $16\alpha,17\beta$ (82) isomers. Unlike the solvolysis procedure yielding the $16\alpha,17\alpha$ isomers in the case of the 5α -androstane series, this reduction method has the following advantages: by-products by elimination were not observed and the separated $16,17\beta$ isomer could return to the reduction process. After the cleavage of the benzyl group, the four 16-hydroxymethylestra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol isomer provided a possibility to perform receptor-binding examinations.

Besides, several different possibilities offer for further transformations of the 16-hydroxymethyl-17-hydroxy steroids. During basic alcoholysis the *cis* isomers of the 16-*p*-tolylsulfonyloxymethyl-17-hydroxy compounds form oxetanes (90, 91) condensed to the D-ring, while the *trans* isomers lead to the same D-seco derivative (92). Due to its reactive formyl group and double bond, the latter compound is suitable for preparing steroids containing medium sized D-ring. For the preparation of the D-homologues, the selective Grignard reaction of the D-seco steroid with *o*-bromobenzyl bromide, *o*-iodobenzyl iodide and *o*-dibromobenzene was performed. The obtained diastereomer alcohols, their acetates and their keton derivatives (112, 113, 115, 126) underwent a Pd-catalysed intramolecular cyclization reaction (Heck reaction). Depending on the starting compounds, estron and estradiol derivatives containing 7-, 8- and 9-membered D-ring were prepared which have double bond either in the ring or have exo-methylene group (117, 118, 119, 120, 122, 129).

Irodalomjegyzék

1. Ruzička L., Goldberg M. W., Rosenberg H. R.,
Helv. Chim. Acta **18**, 1487 (1935)
2. Applezweig N., *Steroid Drugs I.*
(McGraw-Hill Company, Inc. New York, 1962)
3. Ringold H. J., Rosenkranz G., *J. Org. Chem.*, **21**, 1333 (1956)
4. Hogg J. A., Lincoln F. H., Jackson R. W., Schneider W. P.,
J. Am. Chem. Soc., **77**, 6401 (1955)
5. Bernstein S., Heller M., Littel R., Stollar S. M., Lenhard R. H., Allen W. S.,
J. Am. Chem. Soc., **79**, 4555 (1957)
6. Bernstein S., Heller M., Littel R., Stollar S. M., Lenhard R. H., Allen W. S.,
Ringler I., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1696 (1959)
7. Ringold H. J., Batres E., Halpern O., Necoechea E.,
J. Am. Chem. Soc., **81**, 427 (1959)
8. Counsel R. E., Klimstra P. D., Colton F. B., *J. Org. Chem.*, **27**, 248 (1962)
9. Templeton J. F., Paslat V. G., Wie C. W., *Can. J. Chem.*, **56**, 2058 (1978)
10. Iriatre J., Ringold H. J., *Tetrahedron* **3**, 28 (1958)
11. Kaneko H., Mashimoto M., Kobayashi A.,
Chem. Pharm. Bull. Japan **12**, 196 (1964)
12. Yamato Y., Kaneko H., *Tetrahedron* **21**, 2501 (1965)
13. Mazur Y., Sondheimer F., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5220 (1958)
14. Djerassi C., Finch N., Cockson R. C., Bird, C. W.,
J. Am. Chem. Soc., **82**, 5488 (1960)
15. Jones J. B., Grayshan R., *Can. J. Chem.*, **50**, 810 (1972)
16. Bowers A., Ringold H. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 424 (1959)

17. Kirk M., Templeton, J. F., Gupta R. K., Kumar S.,
Magn. Reson. Chem., **25**, 730 (1987)
18. Blackmore P. F., Fisher J. F., Spilman C. H., Bleasdale J. E.,
Mol. Pharm., **49**, 727 (1996)
19. Sondheimer F., Mazur Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2906 (1957)
20. Ringold H. J., Rosenkranz G., *J. Org. Chem.*, **22**, 602 (1957)
21. Berkoz B., Chavez E. P., Djerassi C., *J. Chem. Soc.* **1962**, 1323
22. Alvarez E., Francisco C. G., Freiere R., Hernandez R., Salazar, J. A.,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1986**, 1523
23. Ringold H. J., Batres E., Rosenkranz G., *J. Org. Chem.*, **22**, 99 (1957)
24. Ringold H. J., *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4487
25. Spero G. B., Thompson J. L., Magerlein B. J., Hanze A. R., Murray H. C.,
Sebek, O. K., Hogg, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6213 (1956)
26. Spero G. B., Thompson J. L., Lincoln F. H., Schneider W.P., Hogg, J. A.,
J. Am. Chem. Soc., **79**, 1515 (1957)
27. Fried J. H., Arth G. E., Sarett L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1235 (1959)
28. Velarde E., Iriarte, J., Ringold H. J., Djerassi C., *J. Org. Chem.*, **24**, 311 (1959)
29. Iriarte J., Ringold H. J., Djerassi C., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6105 (1958)
30. Fukushima D. K., *Steroids*, **34**, 57 (1979)
31. Zderic J. A., Carpio H., Ringold H. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 432 (1959)
32. Avery M. A., Tanabe M., Crowe D. F., Detre, G., Peters R. H., Chong K. M.,
Steroids, **55**, 59 (1990)
33. Wieland P., Anner G., *Helv. Chim. Acta* **50**, 289 (1967)
34. Zhuang Z. P., Zhou W. S., *Tetrahedron* **41**, 3633 (1985)

35. Plate R., van Wuijtswinkel R. C. A. L., Jans C. G. J. M., Groen M. B.
Steroids, **65**(9), 497 (2000)
36. Oliveto E. P., Rausser R., Weber L., Nussbaum A. L., Gebert W., Conliglio C.
T., Hershberg E. B., Tolksdorf S., Eisler M., Perlman P. L., Pechet M. M.,
J. Am. Chem. Soc., **80**, 4431 (1958)
37. Oliveto E. P., Rausser R., Nussbaum A. L., Gebert W., Hershberg E. B.,
Tolksdorf S., Eisler M., Perlman P. L., Pechet M. M.,
J. Am. Chem. Soc., **80**, 4428 (1958)
38. Fried J. H., Mrozik H., Arth G. E., Bry T. S., Steinberg N. G., Tishler M.,
Hirschmann R., Steelman S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 236 (1963)
39. Kincl F. A., Garcia, M., *Chem. Ber.*, **92**, 595 (1959)
40. Junghans K., *Chem. Ber.*, **107**, 3191 (1974)
41. Belg. Pat. 660, 312; N. V. ORGANON (C. A. **64**, 785 (1966))
42. Julian P. L., Meyer E. W., Printy H. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3872 (1948)
43. Neumann F., Mancera O., Rosenkranz G., Sondheimer F.,
J. Am. Chem. Soc., **77**, 5676 (1955)
44. Sciaky R., *Gazz. Chim. Ital.*, **91**, 562 (1961)
45. Traub D., Hoffsommer R. D., Slates H. L., Kuo C. H., Wender, N.L.,
J. Am. Chem. Soc., **82**, 4012 (1960)
46. Bowers A., Holton P., Necoechea A., Kincl F. A., *J. Chem. Soc.*, 4057 (1961)
47. Fishman J., Biggerstaff W. R., *J. Org. Chem.*, **23**, 1190 (1958)
48. Biggerstaff W. R., Gallager T. F., *J. Org. Chem.*, **22**, 1220 (1957)
49. Fajkos J., Sorm, F., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **24**, 766 (1959)
50. Fajkos, J., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **20**, 312 (1955)
51. Robinson C. H., Finckenor L. E., Tiberi R., Eisler M., Neri R., Watnick A.,
Perlman P. L., Holroyd P., Charney W., Oliveto P.,
J. Am. Chem. Soc., **82**, 4611 (1960)

52. Brückner K., Irmscher K., Werder F. V., Bork K. H., Metz H.
Chem. Ber., **94**, 2897 (1961)
53. Ruggieri de P., Ferrari C., Gandolfi C., *Gazz. Chim. Ital.*, **91**, 672 (1961)
54. Ruggieri de P., Ferrari C., Gandolfi C., *Gazz. Chim. Ital.*, **91**, 686 (1961)
55. Ercoli A., Gardi R., *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 746 (1960)
56. Pelc B., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **29**, 1029 (1964)
57. Siemann H. J., Pohnert W., Schwarz S. *Experimentia* **20**, 249 (1964)
58. Drehfall G., Ponsold K., Schick H., *Chem. Ber.*, **97**, 3529 (1964)
59. Church R. F. R., Kende A. S., Weiss M., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2665 (1965)
60. Hampel B., Kraemer J. M., *Tetrahedron* **22**, 1601 (1966)
61. Jones J. B., Wiegfield D. C., *Can. J. Chem.*, **46**, 1459 (1968)
62. Barucha K. R., *Steroids*, **32**, 589 (1978)
63. Templeton J. F., Jackson C. C., *Steroids* **1983**, 485
64. Schänzer W., Opfermann G., Donike M., *Steroids* **57**, 11 (1992)
65. Schänzer W., Horning S., Donike M., *Steroids* **60**, (1995)
66. Djerassi C., Riniker R., Riniker B., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6377 (1956)
67. Laurent H., Esperling P., Baude G., *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 1996
68. Pelc B., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **29**, 3089 (1964)
69. Bohlmann F., *Chem. Ber.*, **97**, 1770 (1964)
70. Cunningham G. R., Tindall D. J., Lobl T. J., Campbell, J. A., Means, A. R.,
Steroids, **38**, 243 (1981)
71. U.S. Pat., 3083196 (1963) CA, **59**, 8832

72. Ger. Pat., 2229827 (1974) CA., **80**, 83402
73. U. K. Pat., 985638 (1965) C. A., **63**, 7084
74. Amiard G., Heymes R., Troung V. T., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 272
75. Tyner D. A. U. S. Pat., 3853926 (1975) (C. A., **82**, 86498w (1975))
76. Goto G., Yoshioka K., Hiraga K., Masuoka M., Nakayama R., Miku T.,
Chem. Pharm. Bull., **26**, 1718 (1978)
77. Tóth I., Faredin I., Meskó E., Wölfling J., Schneider G.,
Pharmacological Research, **32**, 217 (1995)
78. Faredin I., Tóth I., Wölfling J., Schneider G., Meskó E., *Steroids* **59**, 568 (1994)
79. Sam K. M., Boivin R., Côté J., Naimi N., Poirier D.,
Medicine Science, **8** (supp. 2), 47 (1992)
80. Pelletier J. D., Labrie F., Poirier D., *Steroids*, **59**, 536 (1994)
81. Gao H., Katzenellenbogen J. A., Garg R., Hansch C.,
Chem. Rev., **99**, 723 (1999)
82. Valverde M. A., Rojas P., Amigo J., Cosmelli D., Orio P., Bahamonde I. M.,
Mann G. E., Vergara C., Latorre R., *Science*, **285**, 1929 (1999)
83. Silberberg S. D., Magleby K. L., *Science*, **285**, 1859 (1999)
84. Schneider G., Vincze I., Vass A., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **99**, 51 (1979)
85. Schneider G., Vincze I., Vass A., Hackler L., Dombi G.,
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **109**, 71 (1982)
86. Schneider G., Meskó E., Hackler L., Dombi G., Zeigan D., Engelhardt G.,
Tetrahedron **40**, 1205 (1984)
87. Schneider G., Meskó E., Hackler L., Dombi G., Zeigan D., Engelhardt G.,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. **1985**, 1597
88. Schneider G., Wölfling J., Meskó E., Dombi G., *Steroids*, **51**, 317 (1988)
89. Schneider G., Wölfling J., Dombi G., *Steroids*, **51**, 329 (1988)

90. Wölfling J., Schneider G., Noltemeyer M., *Acta. Cryst.*, **C50**, 964 (1994)
91. Schneider G., Vass A., Vincze I., Sohár P., *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 267
92. Schneider G., Hackler L., Sohár P., *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 679
93. Schneider G., Hackler L., Szanyi J., Sohár P.,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. **1991**, 37
94. Meskó E., Dombi G., Lukács F., Schneider G., *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 923
95. Meskó E., Schneider G., Dombi G., Zeigan D.,
Liebigs Ann. Chem., **1990**, 419
96. Meskó E., Schneider G., Dombi G., Zeigan D.,
Magn. Reson. Chem., **32**, 565 (1994)
97. Török B., Wölfling J., Schneider, G., Bartók M.,
React. Kinet. Catal. Lett., **64**, 35 (1998)
98. Neef G., Eder V., Wiechert R., *J. Org. Chem.*, **43**, 4679 (1978)
99. Knox L. H., *U. S. Pat.* 3088954, (C. A. **59**, 11613g (1963))
100. Bonavalli F., Longobardi M., Schenone P.,
J. Chem. Soc. Perkin I. **1976**, 678
101. Schneider G., Vincze I., Vass A., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **99**, 51 (1979)
102. Schönecker B., Tresselt D., Draffehn J., Ponsold K., Engelhardt G., Zeigan D., Schneider G., Weisz-Vince I., Dombi G., *J. Prakt. Chem.* **319**, 419 (1977)
103. Hanessian S., Plessas N. R., *J. Org. Chem.* **34**, 1053 (1969)
104. Schneider G., L. Láng K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1967**, 13
105. Schneider G., Weisz-Vincze I., Vass A., Kovács K.,
Tetrahedron Lett., **32**, 3349 (1972)
106. Vass A., Tapolcsányi P., Wölfling J., Schneider G.,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, **1998**, 2873

107. Mitsunobu O., Yamada M., Mukaiyama T.,
Bull. Chem. Soc. Jpn., **40**, 935 (1967)
108. Mitsunobu O., *Synthesis*, **1981**, 1
109. Oritani T., Yamashita K., Kabuto C. *J. Org. Chem.* **49**, 3689 (1984)
110. Martin S. F., Dodge J. A., *Tetrahedron Lett.* **32**, 3017 (1991)
111. Loibner H., Zbiral E., *Helv. Chim. Acta* **60**, 417 (1977)
112. Dodge J. A., Trujillo J. I., Presnell M., *J. Org. Chem.* **59**, 234 (1994)
113. Saiah M, Bessodes M., Antonakis K., *Tetrahedron Lett.* **33**, 4317 (1992)
114. Bose A. K., Lal B., Hoffman W. A., Manhas M. S.,
Tetrahedron Lett. **1973**, 1619
115. Newaz S. N., Tcholakian R. K., *Steroids*, **43**, 445 (1984)
116. Manna S., Falck J. R., Mioskowski C., *Synth. Commun.*, **15**, 663 (1985)
117. Ho P. T, Davis N., *J. Org Chem.* **49**, 1984, 3027
118. Rollin P., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4169 (1986)
119. Viaud M. C., Rollin P., *Synthesis*, **1990**, 130
120. Nadaraia N. S., Sladkov V. I., Survorov N. N.,
J. Org. Chem. USSR (Eng. Trans.), **45**, 5767 (1988)
121. Purdy R. H., Morrow A. L., Blinn J. R., Paul S. M.,
J. Med. Chem. **33**, 1572 (1990)
122. Welzel P., Stein H., Milkova T., *Liebigs Ann. Chem.*, **1982**, 2119
123. Welzel P., Stein H., *Tetrahedron Lett.* **22**, 3385 (1981)
124. Dodge J. A., Lugar C. W., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **6**, 1 (1996)
125. Schneider G., Weisz-Vincze I., *Chem. Commun.* **1968**, 1030

126. Schneider G., Vincze I., Hackler L., Szabó J. A., Dombi G.,
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **110**, 429 (1982)
127. Schneider G., Bottka S., Hackler L., Wölfling J., Sohár P.,
Liebigs Ann. Chem. **1989**, 263
128. Grob C. A., Schiess P. W., *Angew. Chem.* **79**, 1 (1967)
129. Wölfling J., Frank É., Schneider G., Tietze L. F., *Synlett* **1998**, 1205
130. Wölfling J., Frank É., Schneider G., Tietze L. F.,
Eur. J. Org. Chem. **1999**, 3013
131. Wölfling J., Frank É., Schneider G., Tietze L. F.,
Angew. Chem. **111**, 512 (1999), *Angew. Chem. Int. Ed.* **38**, 200 (1999)
132. Eadon G., Djerassi C., *J. Med. Chem.* **15**, 89 (1972)
133. Eadon G., *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1282 (1972)
134. Heck R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5518 (1968)
135. Mizoroki T., Mori K., Ozaki A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44**, 581 (1971)
136. Heck R. F., Nolley J., *J. Org. Chem.* **37**, 2320 (1972)
137. Bräse S., de Meijere A.,
Palladium-Catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes - The Heck Reaction in Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions, Ed. Stang, P. J., Dietrich, F., Wiley-VCH, Weinheim, **1997**
138. Tsuji J.,
Palladium Regents and Catalysts - Innovations in Organic Synthesis, Wiley, Chinchester, **1995**
139. Amatore C., Carré E., Jutand A., M'Barki M. A., Meyer G.,
Organometallics, **14**, 5605 (1995)
140. Brown J. M., Hii K. K.,
Angew. Chem. **108**, 679 (1996), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 657 (1996)
141. Brown J. M., Pérez-Torrente J. J., Alcock N. W., Clase H. J.,
Organometallics, **14**, 207 (1995)

142. Amatore C., Carré E., Jutand A., M'Barki M. A., Meyer G.,
Organometallics, **14**, 1818 (1995)
143. Jutand A., Mosleh A., *Organometallics*, **14**, 1810 (1995)
144. Cianfriglia P., Narducci C., Sterzo C. L., Viola E., Bocelli G., Kodenkandath
T. A., *Organometallics*, **15**, 5220 (1996)
145. Hoechst AG (Herrmann W. A., Broßmer C., Beller M., Fischer H.),
DE4424730 és DE4421753 (1994)
146. Herrmann W. A., Broßmer C., Öfele K., Reisinger C. P., Riermeier T.,
Beller, M., Fischer H.,
Angew. Chem. **107**, 1989 (1995), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1844
(1995)
147. Herrmann W. A., Broßmer C., Reisinger C. P., Riermeier T., Öfele K., Beller
M., *Chem. Eur. J.* **3**, 1357 (1997)
148. Zhang Y., Wu G., Agnel G., Negishi E.,
J. Am. Chem. Soc., **112**, 8590 (1990)
149. Gauthier V., Cazes B., Gore J., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 915 (1991)
150. Tietze L. F., Nöbel T., Spescha M., *Angew. Chem.* **108**, 2385 (1996),
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **35**, 2259 (1996)
151. Tietze L. F., Nöbel T., Spescha M., *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 8971 (1998)
152. Masters J. J., Jung D. K., Bornmann W. G., Danishefsky S. J.,
Tetrahedron Lett., **34**, 7253 (1993)
153. Ma S., Negishi E., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6345 (1995)
154. Young W. B., Masters J. J., Danishefsky S.,
J. Am. Chem. Soc. **117**, 5228 (1995)
155. Kwon O., Su D. S., Meng D., Deng W., D'Amico D. C., Danishefsky S. J.,
Angew. Chem. **110**, 1981 (1998), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37**, 1880
(1998)

156. Yokoyama Y., Matsushima H., Takashima M., Suzuki T., Murakami Y., *Heterocycles*, **46**, 133 (1997)
157. Jeffery T., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2667 (1985)
158. Jeffery T., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1287
159. Ruzicka L., Prelog V., Battergay J., *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1296 (1948)
160. Fevig T. L., Mao M. K., Katzenellenbogen J. A., *Steroids*, **51**, 471 (1988)

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni Dr. Schneider Gyula egyetemi tanárnak a segítőképző szakmai irányítást és a munkám során felmerülő elméleti és gyakorlati problémák megoldásához nyújtott sokoldalú segítséget. Köszönöm, hogy megtanított a preparatív szerves kémiai laboratóriumi munka fogásaira és megosztotta velem sokéves tapasztalatát.

Köszönöm Dr. Wölfling János egyetemi docensnek hasznos tanácsait, közvetlen gyakorlati útmutatásait, különösen az NMR-spektrumok kiértékeléséhez nyújtott segítségét.

Köszönöm Dr. Rózsa-Tarjáni Máriának és Dr. Forgó Péternek, valamint a SzTE Gyógyszerésztudományi Kar NMR-laboratóriuma munkatársainak az NMR-spektrumok felvételét.

Külön köszönöm a Georg-August Egyetem munkatársainak göttingeni tartózkodásom alatt nyújtott segítségét. Elsősorban Dr. Lutz-F. Tietze professzor úrnak köszönöm, hogy az általa vezetett kutatócsoportban végezhettem el a disszertációm egy részét képező kísérleti munkát és köszönöm útmutatásait és hasznos tanácsait. Köszönöm Reinhard Machineknek az NMR-spektrumok felvételét és a spektrumértékelés során felmerülő problémák megoldásához nyújtott segítségét. Köszönettel tartozom Dr. Mathias Noltemeyernak és Dr. Peter Müllernek a röntgen szerkezetvizsgálatok elvégzéséért.

Végül köszönöm Forgó Irén és Gabnai János technikusoknak a technikai segítséget.

Mellékletek

NMR-adatok:

35a

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.68(s, 3H, 18-H), 0.84(s, 3H, 19-H), 2.02(s, 3H, 3- CH_3CO), 2.14(s, 3H, 16- CH_3CO), 4.06(d, 1H, $J=8.7$ Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H), 7.18(m, 1H, 16-CH); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.7(C-18), 12.9(C-19), 21.4 és 22.1(2C, CH_3CO), 21.5, 27.7, 28.1, 29.0, 32.2, 34.6, 35.6(C-8), 36.3(C-10), 36.8, 37.4, 44.4(C-13), 45.3(C-5), 48.7(C-14), 55.0(C-9), 74.2(C-3), 83.0(C-17), 130.2(C-16), 131.8(C-16¹), 168.6(16- CH_3CO), 171.4(3- CH_3CO).

35b

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.73(s, 3H, 18-H), 0.83(s, 3H, 19-H), 2.02(s, 3H, 3- CH_3CO), 2.11(s, 3H) és 2.14(s, 3H): 16- és 17- CH_3CO , 4.68(m, 1H, 3-H), 5.27(s, 1H, 17-H), 7.00(m, 1H, 16-CH); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.8(2C, C-18 és C-19), 21.4(C-11), 21.6, 21.7 és 22.1(3C, CH_3CO), 27.9, 28.0, 29.0, 32.1, 34.6, 35.5(C-8), 36.2(C-10), 37.1, 37.3, 44.4(C-13), 45.2(C-5), 49.0(C-14), 54.7(C-9), 74.2(C-3), 82.3(C-17), 125.4(C-16), 131.6(C-16¹), 168.4(16- CH_3CO), 171.3 és 171.6(2C, 3- és 17- CH_3CO).

36i

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.82(s, 3H) és 0.84(s, 3H): 18-H és 19-H, 1.32(s, 3H) és 1.36(s, 3H): $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 2.02(s, 3H, CH_3CO), 3.50(m, 1H) és 3.63(m, 1H): 16- CH_2 , 3.66(d, 1H, $J=9.2$ Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.9(C-19), 14.1(C-18), 21.5(C-11), 22.1(CH_3CO), 25.7(2C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) 28.6, 29.2, 32.8, 34.7, 35.2(C-8), 36.3(C-10), 37.5, 38.9, 39.0(C-16), 44.7(C-13), 45.4(C-5), 51.2(C-14), 55.0(C-9), 64.2(C-16¹), 74.3(C-3), 79.9(C-17), 99.3($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 171.4(CH_3CO).

37b

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.80(s, 3H) és 0.82(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.02(s, 3H, CH_3CO), 3.42(d, 1H, $J=7.6$ Hz, 17-H), 3.63(m, 1H) és 3.76(m, 1H): 16- CH_2 , 4.68(m, 1H, 3-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.7(2C, C-18 és C-19), 21.3(C-11), 22.3(CH_3CO), 27.6, 28.1, 29.1, 32.1, 34.7, 35.9(C-8), 36.3(C-10), 37.3, 37.4, 41.0(C-13), 45.4, 46.3, 50.4(C-14), 55.1(C-9), 67.8(C-16¹), 74.3(C-3), 86.8(C-17), 171.3(CH_3CO).

36b

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.79(s, 3H) és 0.83(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.02(s, 3H, CH_3CO), 3.61(m, 1H) és 3.80(m, 1H): 16- CH_2 , 3.86(d, 1H, $J=9.9$ Hz, 17-H), 4.67(m, 1H, 3-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.3 és 11.4(2C, C-18 és C-19), 19.8(C-11), 20.5(CH_3CO), 26.5, 27.1, 27.4, 30.8, 33.0,

33.9(C-8), 34.6(C-10), 35.8, 36.7, 40.9(C-16), 43.1(C-13), 43.7(C-5), 49.0(C-14), 53.3(C-9), 63.8(C-16¹), 72.7(C-3), 82.1(C-17), 169.8(CH₃CO).

36j

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.85(s, 3H, 19-H), 0.95(s, 3H, 18-H), 2.02(s, 3H, CH₃CO), 3.82(m, 1H) és 3.96(m, 1H): 16-CH₂, 3.86(d, 1H, *J*=9.5 Hz, 17-H), 4.69(m, 1H, 3-H), 5.68(s, 1H, benzil-H), 7.35(m, 3H, 3'-,4'- és 5'-H), 7.48(d, 2H, *J*=7.4 Hz, 2'- és 6'-H).

36g

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.84(s, 3H, 19-H), 0.94(s, 3H, 18-H), 2.02(s, 3H, CH₃CO), 3.33(m, 1H) és 3.51(m, 1H): 16-CH₂, 4.69(m, 1H, 3-H), 5.01(d, 1H, *J*=10.0 Hz, 17-H), 7.46(dd, 2H, *J*=7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.58(t, 1H, *J*=7.5 Hz, 4'-H), 8.03(d, 2H, *J*=7.5 Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.6(2C, C-18 és C-19), 21.0(C-11), 22.0(CH₃CO), 27.8, 28.8, 32.0, 33.3, 34.4(2C), 35.1(C-8), 36.0, 37.1, 38.0, 42.1(C-16), 44.6, 45.0(C-5), 49.5(C-14), 54.5(C-9), 74.0(C-3), 83.4(C-17), 128.9(2C, C-3' és C-5'), 130.0(2C, C-2' és C-6'), 130.7(C-1'), 133.6(C-4'), 167.4(C₆H₅CO), 171.0(CH₃CO).

36d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.67(s, 3H, 18-H), 0.81(s, 3H, 19-H), 2.01(s, 3H, CH₃CO), 2.45(s, 3H, Ts-CH₃), 3.73(d, 1H, *J*=10.0 Hz, 17-H), 4.02(m, 1H) és 4.24(m, 1H): 16-CH₂, 4.67(m, 1H, 3-H), 7.34(d, 2H, *J*=8.1 Hz, 3'- és 5'-H), 7.78(d, 2H, *J*=8.1 Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.4 és 12.6(2C, C-18 és C-19), 21.1(C-11), 21.8 és 22.0(2C, CH₃CO és Ts-CH₃), 27.8, 28.7, 29.8, 32.1, 34.3, 35.1(C-8), 35.9(C-10), 37.1, 37.8, 40.0(C-16), 44.2(C-13), 45.0(C-5), 50.0(C-14), 54.6(C-9), 72.6(C-16¹), 74.0(C-3), 81.8(C-17), 128.3(2C, C-2' és C-6'), 130.2(2C, C-3' és C-5'), 133.6(C-1'), 145.1(C-4'), 171.1(CH₃CO).

37d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.74(s, 3H, 18-H), 0.81(s, 3H, 19-H), 2.01(s, 3H, CH₃CO), 2.44(s, 3H, Ts-CH₃), 3.30(d, 1H, *J*=7.4 Hz, 17-H), 4.07(m, 2H, 16-CH₂), 4.67(m, 1H, 3-H), 7.34(d, 2H, *J*=8.4 Hz, 3'- és 5'-H), 7.79(d, 2H, *J*=8.4 Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2 és 12.6(2C, C-18 és C-19), 21.0(C-11), 21.8 és 22.0(2C, CH₃CO és Ts-CH₃), 27.6, 27.8, 28.7, 31.8, 34.3, 35.5(C-8), 35.9(C-10), 36.9, 37.1, 43.6(C-16), 44.2(C-13), 45.1(C-5), 49.8(C-14), 54.6(C-9), 73.6(C-16¹), 74.0(C-3), 84.0(C-17), 128.3(2C, C-2' és C-6'), 130.3(2C, C-3' és C-5'), 134.9(C-1'), 145.2(C-4'), 171.3(CH₃CO).

36e

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.74(s, 3H, 18-H), 0.81(s, 3H, 19-H), 2.01(s, 6H, 3- és 17-CH₃CO), 2.45(s, 3H, Ts-CH₃), 3.93(m, 1H) és 4.07(m, 1H): 16-CH₂, 4.67(m, 1H, 3-H), 4.77(d, 1H, *J*=10.2 Hz, 17-H), 7.34(d, 2H, *J*=8.2 Hz, 3'- és

5'-H), 7.77(d, 2H, $J=8.2$ Hz, 2'- és 6'-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.6 és 13.3(2C, C-18 és C-19), 20.9(C-11), 21.2 és 21.8 és 22.0(3C, CH_3CO és Ts- CH_3), 27.8, 28.7, 29.6, 31.9, 34.3, 35.0(C-8), 35.9(C-10), 37.0, 37.7, 38.1(C-16), 43.8(C-13), 45.0(C-5), 50.0(C-14), 54.4(C-9), 71.2(C-16¹), 73.9 (C-3), 81.7(C-17), 128.2(2C, C-2' és C-6'), 130.2(2C, C-3' és C-5'), 134.1(C-1'), 145.1(C-4'), 170.0 és 171.2(2C, CH_3CO).

37e

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.76(s, 3H) és 0.80(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.00(s, 3H) és 2.01(s, 3H): 3- és 17- CH_3CO , 2.45(s, 3H, Ts- CH_3), 3.93(m, 1H) és 4.07(m, 1H): 16- CH_2 , 4.48(d, 1H, $J=7.7$ Hz, 17-H), 4.67(m, 1H, 3-H), 7.34(d, 2H, $J=8.2$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.78(d, 2H, $J=8.2$ Hz, 2'- és 6'-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.8 és 13.3(2C, C-18 és C-19), 21.2(C-11), 21.7, 22.1 és 22.3(3C, CH_3CO és Ts- CH_3), 28.1, 28.3, 29.0, 32.0, 34.6, 35.7(C-8), 36.2(C-10), 37.3, 37.4, 41.6(C-16), 44.6(C-13), 45.3(C-5), 50.0(C-14), 54.6(C-9), 73.1(C-16¹), 74.2(C-3), 83.7(C-17), 128.6(2C, C-2' és C-6'), 130.5(2C, C-3' és C-5'), 133.7(C-1'), 145.4(C-4'), 171.3 és 171.5 (2C, CH_3CO).

36f

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.83(s, 3H, 19-H), 0.89(s, 3H, 18-H), 2.01(s, 3H, CH_3CO), 2.38(s, 3H, Ts- CH_3), 4.08(m, 2H, 16- CH_2), 4.68(m, 1H, 3-H), 5.01(d, 1H, $J=10.2$ Hz, 17-H), 7.19(d, 2H, $J=8.1$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.44(dd, 2H, $J=7.7$ Hz, $J=7.8$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.58(t, 1H, $J=7.7$ Hz, 4''-H), 7.63(d, 2H, $J=8.1$ Hz, 2'- és 6'-H) és 7.95(d, 2H, $J=7.8$ Hz, 2''- és 6''-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 14.1 és 15.0 (2C, C-18 és C-19), 22.5(C-11), 23.3 és 23.5(2C, CH_3CO és Ts- CH_3), 29.3, 30.2, 31.4, 33.5, 35.8, 36.5(C-8), 37.4(C-10), 38.6, 39.4, 40.1(C-16), 45.8(C-13), 46.5(C-5), 51.6(C-14), 55.9(C-9), 72.6(C-16¹), 75.4(C-3), 84.0(C-17), 129.6(2C, C-2' és C-6'), 130.3(2C, C-3'' és C-5''), 131.4(2C, C-2'' és C-6''), 131.5(2C, C-3' és C-5'), 131.8(C-1'), 134.7(C-1'), 134.9(C-4''), 146.4(C-4'), 167.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 172.5(CH_3CO).

37f

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.82(s, 3H) és 0.89(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.02(s, 3H, CH_3CO), 2.39(s, 3H, Ts- CH_3), 4.01(m, 1H) és 4.18(m, 1H): 16- CH_2 , 4.68(m, 1H, 3-H), 4.77(d, 1H, $J=7.6$ Hz, 17-H), 7.27(d, 2H, $J=8.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.43(dd, 2H, $J=7.6$ Hz, $J=7.8$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.56(t, 1H, $J=7.6$ Hz, 4''-H), 7.75(d, 2H, $J=8.0$ Hz, 2'- és 6'-H), 7.96(d, 2H, $J=7.8$ Hz, 2''- és 6''-H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.9 és 13.5(2C, C-18 és C-19), 21.2(C-11), 22.1 és 22.3(2C, CH_3CO és Ts- CH_3), 28.1, 28.5, 29.0, 32.0, 34.6, 35.7(C-8), 36.2(C-10), 37.4, 37.5, 41.9(C-16), 45.0(C-13), 45.3(C-5), 50.1(C-14), 54.6(C-9), 73.0(C-16¹), 74.2(C-3), 84.1(C-17), 128.6(2C, C-2' és C-6'), 129.0(2C, C-3'' és C-5''), 130.2(2C, C-2'' és C-6''), 130.5(2C, C-3' és C-5'), 131.1(C-1''), 133.6(C-4''), 134.3(C-1'), 145.3(C-4'), 169.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 171.3(CH_3CO).

37g

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.76(s, 3H) és 0.80(s, 3H): 18-H és 19-H, 1.99(s, 3H) és 2.04(s, 3H): 3- és 16- CH_3CO , 3.33(d, 1H, $J=7.9$ Hz, 17-H), 4.08(m, 2H, 16- CH_2), 4.68(m, 1H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.8 és 12.1(2C, C-18 és C-19), 20.5(C-11), 20.9 és 21.3(2C, CH_3CO), 27.3, 27.5, 28.2, 31.3, 33.8, 35.1(C-8), 35.4(C-10), 36.5, 36.6, 42.6(C-16), 43.7(C-13), 44.5(C-5), 49.4(C-14), 54.2(C-9), 67.5(C-16¹), 73.5(C-3), 84.3(C-17), 170.6 és 171.2(2C, CH_3CO).

37h

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.77(s, 3H) és 0.79(s, 3H): 18-H és 19-H, 1.99(s, 3H) és 2.01(s, 3H): 3- és 16- CH_3CO , 2.42(s, 3H, Ts- CH_3), 3.71(m, 1H) és 3.97(m, 1H): 16- CH_2 , 4.22(d, 1H, $J=7.5$ Hz, 17-H), 4.65(m, 1H, 3-H), 7.30(d, 2H, $J=8.1$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.76(d, 2H, $J=8.1$ Hz, 2'- és 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.2 és 12.5(2C, C-18 és C-19), 20.5(C-11), 20.9 és 21.4 és 21.6(3C, CH_3CO és Ts- CH_3), 27.4, 27.6, 28.2, 31.3, 33.9, 35.1(C-8), 35.5, 36.3(C-10), 36.7, 40.5(C-16), 44.0(C-13), 44.6(C-5), 49.2(C-14), 53.9(C-9), 65.3(C-16¹), 73.5(C-3), 91.1(C-17), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 129.7(2C, C-3' és C-5'), 134.3(C-1'), 144.7(C-4'), 170.6 és 170.9(2C, CH_3CO).

37i

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.82(s, 3H) és 0.84(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.01(s, 3H, CH_3CO), 3.47(dd, 1H, $J=7.6$ Hz, $J=5.5$ Hz, 17-H), 4.37(m, 2H, 16- CH_2), 4.68(m, 1H, 3-H), 7.44(dd, 2H, $J=7.5$ Hz, $J=7.8$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.57(t, 1H, $J=7.5$ Hz, 4'-H), 8.03(d, 2H, $J=7.8$ Hz, 2'- és 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.6 és 12.9(2C, C-18 és C-19), 21.3(C-11), 22.2(CH_3CO), 28.1, 28.3, 29.0, 32.0, 34.6, 35.9(C-8), 36.3(C-10), 37.4(2C), 43.7(C-16), 44.6(C-13), 45.4(C-5), 50.4(C-14), 55.0(C-9), 68.7(C-16¹), 74.3(C-3), 85.4(C-17), 129.1(2C, C-3' és C-5'), 130.2(2C, C-2' és C-6'), 131.0(C-1'), 133.7(C-4'), 167.4($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 171.4(CH_3CO).

37j

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.81(s, 3H) és 0.88(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.01(s, 3H, CH_3CO), 2.37(s, 3H, Ts- CH_3), 3.86(m, 1H) és 4.20(m, 1H): 16- CH_2 , 4.32(d, 1H, $J=7.6$ Hz, 17-H), 4.66(m, 1H, 3-H), 7.22(d, 2H, $J=8.0$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.47(dd, 2H, $J=7.5$ Hz, $J=7.8$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.59(t, 1H, $J=7.5$ Hz, 4'-H), 7.75(d, 2H, $J=8.0$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.97(d, 2H, $J=7.8$ Hz, 2'- és 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.9 és 13.2(2C, C-18 és C-19), 21.1(C-11), 22.1 és 22.3(2C, CH_3CO és Ts- CH_3), 28.1, 28.4, 28.9, 32.1, 34.6, 35.8(C-8), 36.2(C-10), 37.2, 37.4, 41.4(C-16), 44.7(C-13), 45.3(C-5), 50.3(C-14), 54.7(C-9), 66.1(C-16¹), 74.2(C-3), 91.5(C-17), 128.5(2C, C-2'' és C-6''), 129.1(2C, C-3' és C-5'),

130.2(2C, C-2' és C-6'), 130.4(2C, C-3'' és C-5''), 131.1(C-1'), 133.7(C-4'), 134.3(C-1''), 145.5(C-4''), 167.5(C₆H₅CO), 171.3(CH₃CO).

43b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.74(s, 3H, 19-H), 1.56(s, 3H, 17-CH₃), 2.02(s, 3H) és 2.05(s, 3H): 3- és 16-CH₃CO, 3.94(m, 1H) és 4.18(m, 1H): 16-CH₂, 4.69(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2 és 12.6(2C, 17-CH₃ és C-19), 21.4 és 21.9(2C, 3- és 16-CH₃CO), 26.1, 26.2, 27.8, 28.7, 32.7, 33.2, 34.4, 36.0(C-10), 37.3, 44.7, 45.9, 48.0, 52.5, 52.7, 68.3(C-16¹), 74.1(C-3), 127.2(C-17), 139.5(C-13), 171.1 és 171.7(2C, 3- és 16-CH₃CO).

42b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.73(s, 3H, 18-H), 0.82(s, 3H, 19-H), 2.01(s, 3H, 3-CH₃CO), 2.12(s, 3H, 17-CH₃CO), 4.68(m, 1H, 3-H), 4.89(s, 1H) és 5.00(s, 1H): 16-CH₂, 5.15(s, 1H, 17-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.5 és 12.6(2C, C-18 és C-19), 21.1(C-11), 21.8(2C, CH₃CO), 27.8, 28.8, 31.3, 31.9, 34.4, 35.2(C-8), 36.0(C-10), 36.9, 37.0, 43.4(C-13), 45.0(C-5), 48.6(C-14), 54.5(C-9), 74.0(C-3), 84.2(C-17), 108.9(C-16¹), 148.4(C-16), 171.4(2C, CH₃CO).

38b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.81(s, 3H) és 0.82(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.02(s, 3H) és 2.04(s, 6H): 3-, 16- és 17-CH₃CO, 4.15(m, 2H, 16-CH₂), 4.64(d, 1H, *J*=2.1 Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.9(C-19), 17.8(C-18), 21.1(C-11), 21.6 és 21.8 és 22.1(3C, CH₃CO), 28.1, 29.1, 30.2, 32.8(2C), 34.6, 35.8(C-8), 36.2(C-10), 37.4, 45.1(C-13), 45.3(C-5), 46.2(C-16), 51.6(C-14), 54.4(C-9), 67.3(C-16¹), 74.3(C-3), 84.2(C-17), 171.1 és 171.4 és 171.8(3C, CH₃CO).

36c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.81(s, 3H) és 0.83(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.01(s, 3H) és 2.02(s, 3H) és 2.05(s, 3H): 3-, 16- és 17-CH₃CO, 3.98(m, 1H) és 4.08(m, 1H): 16-CH₂, 4.68(m, 1H, 3-H), 4.79(d, 1H, *J*=10.1 Hz, 17-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.9 és 13.6(2C, C-18 és C-19), 21.2(C-11), 21.6 és 22.1(3C, CH₃CO), 28.1, 29.0, 30.2, 32.3, 34.6, 35.4(C-8), 36.2(C-10), 37.4, 38.1, 38.2(C-16), 44.0(C-13), 45.3(C-5), 50.3(C-14), 54.7(C-9), 66.0(C-16¹), 74.2(C-3), 82.4(C-17), 171.3 és 171.5 és 171.6(3C, CH₃CO).

38c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.83(s, 3H) és 0.86(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.02(s, 3H) és 2.05(s, 3H): 3- és 17-CH₃CO, 4.42(m, 2H, 16-CH₂), 4.68(m, 1H, 3-H), 4.77(d, 1H, *J*=2.2 Hz, 17-H), 7.44(dd, 2H, *J*=7.5 Hz, *J*=7.8 Hz, 3'- és 5'-H), 7.57(t, 1H, *J*=7.5 Hz, 4'-H), 8.03(d, 2H, *J*=7.8 Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.9(C-19), 18.0(C-18), 21.1(C-11), 21.8 és 22.1(2C,

CH₃CO), 28.1, 29.1, 30.3, 32.8, 32.9, 34.6, 35.8(C-8), 36.2(C-10), 37.4, 45.1(C-13), 45.3(C-5), 46.4(C-16), 51.7(C-14), 54.5(C-9), 67.9(C-16¹), 74.3(C-3), 84.3(C-17), 129.0(2C, C-3' és C-5'), 130.3(2C, C-2' és C-6'), 130.9(C-1'), 133.6(C-4'), 167.4(C₆H₅CO), 171.1 és 171.4(CH₃CO).

36h

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.82(s, 3H, 19-H), 0.96(s, 3H, 18-H), 1.72(s, 3H, 16-CH₃CO), 2.02(s, 3H, 3-CH₃CO), 4.11(m, 2H, 16-CH₂), 4.69(m, 1H, 3-H), 5.09(d, 1H, *J*=10.2 Hz, 17-H), 7.44(dd, 2H, *J*=7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.56(t, 1H, *J*=7.5, 4'-H), 8.03(d, 2H, *J*=7.5 Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2 és 13.2(2C, C-18 és C-19), 20.5(C-11), 20.6 és 21.4(2C, CH₃CO), 27.4, 28.3, 29.4, 31.6, 33.9, 34.7(C-8), 35.6, 36.7, 37.5, 37.7(C-16), 43.7(C-13), 44.6(C-5), 49.6(C-14), 54.1(C-9), 65.4(C-16¹), 73.5(C-3), 81.9(C-17), 128.4(2C, C-3' és C-5'), 129.5(2C, C-2' és C-6'), 130.3(C-1'), 133.0(C-4'), 166.2(C₆H₅CO), 170.6 és 171.0(2C, CH₃CO).

42c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.84(s, 3H) és 0.86(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.02(s, 3H, 3-CH₃CO), 4.69(m, 1H, 3-H), 4.98(s, 1H) és 5.04 (s, 1H): 16-CH₂, 5.42(s, 1H, 17-H), 7.46(dd, 2H, *J*=7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.56(t, 1H, *J*=7.5 Hz, 4'-H), 8.01(d, 2H, *J*=7.5 Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2 és 12.3(2C, C-18 és C-19), 20.7(C-11), 21.4(CH₃CO), 27.4, 28.4, 31.1, 31.5, 34.0, 34.9(C-8), 35.6(C-10), 36.6, 36.7, 43.4(C-13), 44.6(C-5), 48.3(C-14), 54.2(C-9), 73.6(C-3), 84.2(C-17), 108.9(C-16¹), 128.4(2C, C-3' és C-5'), 129.7(2C, C-2' és C-6'), 130.4(C-1'), 132.9(C-4'), 147.9(C-16), 166.4(C₆H₅CO), 170.6(CH₃CO).

37c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.81(s, 3H) és 0.83(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.01(s, 3H) és 2.02(s, 3H) és 2.05(s, 3H): 3-, 16- és 17-CH₃CO, 3.98(m, 1H) és 4.08(m, 1H): 16-CH₂, 4.68(m, 1H, 3-H), 4.79(d, 1H, *J*=10.1 Hz, 17-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.9 és 13.6(2C, C-18 és C-19), 21.2(C-11), 21.6 és 22.1(3C, CH₃CO), 28.1, 29.0, 30.2, 32.3, 34.6, 35.4(C-8), 36.2(C-10), 37.4, 38.1, 38.2(C-16), 44.0(C-13), 45.3(C-5), 50.3(C-14), 54.7(C-9), 66.0(C-16¹), 74.2(C-3), 82.4(C-17), 171.3 és 171.5 és 171.6(3C, CH₃CO).

37k

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.83(s, 3H, 19-H), 0.93(s, 3H, 18-H), 1.91(s, 3H, 16-CH₃CO), 2.02(s, 3H, 3-CH₃CO), 4.12(d, 2H, *J*=6.7 Hz, 16-CH₂), 4.69(m, 1H, 3-H), 4.91(d, 1H, *J*=7.6 Hz, 17-H), 7.44(dd, 2H, *J*=7.5 Hz, *J*=7.8 Hz, 3'- és 5'-H), 7.56(t, 1H, *J*=7.5 Hz, 4'-H), 8.04(d, 2H, *J*=7.8 Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.9 és 13.6(2C, C-18 és C-19), 21.2(C-11), 21.5 és 22.1(2C, CH₃CO), 28.1, 28.4, 29.0, 32.1, 34.6, 35.8(C-8), 36.2(C-10), 37.4, 37.6, 41.0(C-16), 45.2(C-13), 45.3(C-5), 50.4(C-14), 54.8(C-9), 67.6(C-16¹),

74.3(C-3), 85.3(C-17), 129.0(2C, C-3' és C-5'), 130.2(2C, C-2' és C-6'), 131.1(C-1'), 133.6(C-4'), 166.9(C₆H₅CO), 171.3 és 171.8(2C, CH₃CO).

47b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.77(s, 3H) és 0.85(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.02(s, 3H) és 2.07(s, 3H): 3- és 16-CH₃CO, 4.58(s, 2H, 16-CH₂), 4.68(m, 1H, 3-H) és 5.75(s, 1H, 17-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.9(C-19), 17.6(C-18), 21.6 és 22.1(2C, CH₃CO), 21.7(C-11), 28.1, 29.2, 32.6, 33.3, 34.7, 34.8(C-8), 36.3, 36.4(C-10), 37.2, 45.6(C-5), 46.5(C-13), 55.6, 56.8, 64.5(C-16¹), 74.3(C-3), 138.7(C-16), 141.4(C-17), 171.4 és 171.6(2C, CH₃CO).

39b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.81(s, 3H) és 0.82(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.00(s, 3H) és 2.02(s, 3H) és 2.05(s, 3H): 3-, 16- és 17-CH₃CO, 4.03(m, 2H, 16-CH₂), 4.68(m, 1H, 3-H), 5.02(d, 1H, *J*=5.8 Hz, 17-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.9(C-19), 17.4(C-18), 21.0(C-11), 21.5 és 21.6 és 22.1(CH₃CO), 28.1, 29.1(2C), 32.2, 32.8, 34.6, 36.2(C-10), 36.3(C-8), 37.4, 39.1(C-16), 45.3(C-5), 46.5(C-13), 49.6(C-14), 54.5(C-9), 64.8(C-16¹), 74.3(C-3), 81.3(C-17), 171.0 és 171.4 és 171.7(3C, CH₃CO).

48b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.80(s, 3H, 19-H), 1.00(d, 3H, *J*=6.9 Hz, 17-CH₃), 2.03(s, 3H) és 2.05(s, 3H): 3- és 16-CH₃CO, 4.04(m, 2H, 16-CH₂) és 4.70(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 11.7(C-19), 18.9(17-CH₃), 20.9 és 21.4(2C, 3- és 16-CH₃CO), 22.6, 24.2, 27.3, 28.8, 31.1, 34.5, 35.2, 35.4(C-10), 36.3, 36.4, 44.5, 44.6, 44.9, 51.7(C-9), 68.0(C-16¹), 73.6(C-3), 136.0 és 136.8(2C, C-13 és C-14), 170.5 és 171.2(2C, 3- és 16-CH₃CO)

49b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.74(s, 3H, 19-H), 1.60(s, 3H, 17-CH₃), 2.02(s, 3H) és 2.04(s, 3H): 3- és 16-CH₃CO, 3.88(m, 1H) és 4.03(m, 1H): 16-CH₂, 4.70(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.1 és 12.2(2C, 17-CH₃ és C-19), 21.0 és 21.4(2C, 3- és 16-CH₃CO), 25.6, 25.7, 27.4, 28.3, 32.2, 33.2, 34.0, 35.6(C-10), 36.9, 44.2, 45.4, 48.3, 51.8, 52.1, 66.9(C-16¹), 73.7(C-3), 126.9(C-17), 139.4(C-13), 170.6 és 171.3(2C, 3- és 16-CH₃CO).

47c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.80(s, 3H) és 0.86(s, 3H): 18-H és 19-H, 2.02(s, 3H, CH₃CO), 4.68(m, 1H, 3-H), 4.84(s, 2H, 16-CH₂), 5.84(s, 1H, 17-H), 7.44(dd, 2H, *J*=7.5 Hz, *J*=7.8 Hz 3'- és 5'-H), 7.55(t, 1H, *J*=7.5 Hz, 4'-H), 8.06(d, 2H, *J*=7.8 Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2(C-19), 17.0(C-18), 21.1(C-11), 21.4(CH₃CO), 27.5, 28.5, 31.9, 32.6, 34.0, 34.1(C-8), 35.7, 36.6, 36.8(C-10), 44.9(C-5), 45.9(C-13), 54.9, 56.1, 64.2(C-16¹), 73.6(C-3),

128.3(2C, C-3' és C-5'), 129.5 és 129.6: (2C, C-2' és C-6'), 130.4(C-1'), 132.8(C-4'), 138.1(C-16), 140.6(C-17), 166.3(C₆H₅CO), 170.6(CH₃CO).

39c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.82(s, 3H, 19-H), 0.88(s, 3H, 18-H), 1.89(s, 3H, 16-CH₃CO), 2.01(s, 3H, 3-CH₃CO), 4.11(m, 2H, 16-CH₂), 4.66(m, 1H, 3-H), 5.30(d, 1H, *J*=5.6 Hz, 17-H), 7.46(dd, 2H, *J*=7.5 Hz, *J*=7.8 Hz, 3'- és 5'-H), 7.57(t, 1H, *J*=7.5 Hz, 4'-H), 8.01(d, 2H, *J*=7.8 Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.6(C-19), 17.2(C-18), 20.7(C-11), 21.1 és 21.8(2C, CH₃CO), 27.8, 28.8, 29.1, 32.1, 32.5, 34.4, 35.9(C-10), 36.0(C-8), 37.0, 39.1(C-16), 45.0(C-5), 46.7(C-13), 49.9(C-14), 54.2(C-9), 64.8(C-16¹), 73.9(C-3), 81.7(C-17), 128.9(2C, C-3' és C-5'), 129.9(2C, C-2' és C-6'), 130.6(C-1'), 133.4(C-4'), 166.2(C₆H₅CO), 171.0 és 171.4(2C, CH₃CO).

38d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.76(s, 3H, 18-H), 0.80(s, 3H, 19-H), 2.00(s, 3H) és 2.05(s, 3H):3- és 17-CH₃CO, 3.60(m, 2H, 16-CH₂), 4.44(d, 1H, *J*=1.6 Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2(C-19), 17.5(C-18), 20.4(C-11), 21.3 és 21.4(2C, CH₃CO), 27.4, 28.4, 29.5, 32.1, 32.2, 34.0, 35.2(C-8), 35.6, 36.8, 44.3(C-13), 44.6(C-5), 50.4 és 50.5(2C, C-14 és C-16), 53.8(C-9), 66.1(C-16¹), 73.6(C-3), 84.8(C-17), 170.7 és 172.1(2C, CH₃CO).

39f

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.82 (s, 3H) és 0.83(s, 3H):18-H és 19-H, 2.02(s, 3H, 3-CH₃CO), 2.12(s, 3H, 17-CH₃CO), 3.52(m, 2H, 16-CH₂), 4.68(m, 1H, 3-H), 4.96(d, 1H, *J*=5.5 Hz, 17-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.9(C-19), 17.7(C-18), 21.1(C-11), 21.7 és 22.1(2C, CH₃CO), 28.1, 28.6, 29.1, 32.2, 32.8, 34.6, 36.2(C-10), 36.3(C-8), 37.4, 43.5(C-16), 45.3(C-5), 46.4(C-13), 49.9(C-14), 54.6(C-9), 63.3(C-16¹), 74.3(C-3), 83.3(C-17), 171.4 és 172.3(2C, CH₃CO).

39d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.70(s, 3H, 18-H), 0.81(s, 3H, 19-H), 2.00(s, 3H, CH₃CO), 3.66(m, 1H) és 3.80(m, 1H):16-CH₂, 3.83(d, 1H, *J*=5.7 Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2(C-19), 17.3(C-18), 20.5(C-11), 21.5(CH₃CO), 27.4, 27.8, 28.5, 31.2, 32.2, 34.0, 35.5, 35.7(C-8), 36.8, 41.7(C-16), 44.6(C-5), 46.1(C-13), 48.4(C-14), 53.9(C-9), 63.6(C-16¹), 73.8(C-3), 81.7(C-17), 170.9(CH₃CO).

38e

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.70(s, 3H, 18-H), 0.81(s, 3H, 19-H), 2.01(s, 3H) és 2.02(s, 3H):3- és 17-CH₃CO, 2.45(s, 3H, Ts-CH₃), 4.09(m, 1H) és

4.18(s, 1H):16-CH₂, 4.43(d, 1H, $J=2.2$ Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H), 7.35(d, 2H, $J=8.1$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.79(d, 2H, $J=8.1$ Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.9(C-19) és 17.8(C-18), 21.1(C-11), 21.7 és 22.1(2C, CH₃CO), 22.4(Ts-CH₃), 28.1, 29.1, 30.2, 32.7(2C), 34.6, 35.8(C-8), 36.2(C-10), 37.4, 45.0(C-13), 45.2(C-5), 46.5(C-16), 51.6(C-14), 54.4(C-9), 73.0(C-16¹), 74.2(C-3), 83.7(C-17), 128.6(2C, C-2' és C-6'), 130.5(2C, C-3' és C-5'), 134.3(C-1'), 145.3(C-4'), 171.2 és 171.4(2C, CH₃CO)

39e

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.68(s, 3H, 18-H), 0.81(s, 3H, 19-H), 2.01(s, 3H, CH₃CO), 2.45(s, 3H, Ts-CH₃), 3.73(s, 1H, 17-H), 3.98(m, 1H) és 4.21(s, 3H):16-CH₂, 4.68(m, 1H, 3-H), 7.34(d, 2H, $J=8.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.79(d, 2H, $J=8.0$ Hz, 2'- és 6'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.6(C-19), 17.4(C-18), 20.8(C-11), 21.8 és 22.0(2C, CH₃CO és Ts-CH₃), 27.8, 28.3, 28.8(2C), 31.4, 34.4, 35.8(C-10), 35.9(C-8), 37.2, 40.5(C-16), 45.0(C-5), 46.4(C-13), 48.0(C-14), 54.3(C-9), 71.6(C-16¹), 74.0(C-3), 79.5(C-17), 128.3(2C, C-2' és C-6'), 130.2(2C, C-3' és C-5'), 133.5(C-1'), 148.5(C-4'), 171.1(CH₃CO)

27a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.73(s, 3H, 18-H), 0.81(s, 3H, 19-H), 0.99(d, 3H, $J=7.35$ Hz, 16-CH₃), 3.54-3.65(2H, m, 1H, 3-H és d, 1H, $J=10.4$ Hz, 17-H), 3.60(d, 1H, $J=10.4$ Hz, 17-H).

26a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.75(s, 3H, 18-H), 0.81(s, 3H, 19-H), 1.09(d, 3H, $J=7.0$ Hz, 16-CH₃), 3.10(d, 1H, $J=7.5$ Hz, 17-H), 3.6(m, 1H, 3-H).

50a

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si) δ ppm 0.63(s, 3H, 18-H), 0.74(s, 3H, 19-H), 1.07(d, 3H, $J=7.3$ Hz, 16-CH₃), 4.24(d, 1H, $J=4.7$ Hz, 17-H), 4.39(d, 1H, $J=4.6$ Hz, 3-H).

51a

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si) δ ppm 0.64(s, 3H, 18-H), 0.73(s, 3H, 19-H), 0.87(d, 3H, $J=7.2$ Hz, 16-CH₃), 4.12(d, 1H, $J=5.2$ Hz, 17-H), 4.39(d, $J=4.7$ Hz, 3-H).

27b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.73(s, 3H, 18-H), 0.83(s, 3H, 19-H), 0.99(d, 3H, $J=7.5$ Hz, 16-CH₃), 2.02(s, 3H, CH₃CO), 3.61(d, 1H, $J=9.9$ Hz, 17-H), 4.68 (m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.4 és 12.6 (2C, C-18 és C-19), 16.6(C-16¹), 20.9(C-11), 21.6(CH₃CO), 27.6, 28.6, 31.9, 34.1, 34.2 és

35.1 (2C, C-8 és C-16), 34.6, 35.7(C-10), 36.9, 37.9, 44.1(C-13), 44.9(C-5), 49.7(C-14), 54.6(C-9), 73.8(C-3), 82.4(C-17), 170.9(CH₃CO).

26b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.75(s, 3H, 18-H), 0.83(s, 3H, 19-H), 1.09(d, 3H *J*=6.9 Hz, 16-CH₃), 2.02(s, 3H, CH₃CO), 3.10(d, 1H, *J*=7.7 Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 11.9 és 12.2 (2C, C-18 és C-19), 20.4(C-16¹), 20.6(C-11), 21.4(CH₃CO), 27.4, 28.4, 31.5, 32.3, 34.0, 35.2 és 38.2 (2C, C-8 és C-16), 35.6(C-10), 36.8(2C), 44.0(C-13), 44.7(C-5), 49.1(C-14), 54.5(C-9), 73.6(C-3), 89.7(C-17), 170.7(CH₃CO).

50b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.72(s, 3H, 18-H), 0.83(s, 3H, 19-H), 1.16(d, 3H, 16-CH₃), 2.02(s, 3H, CH₃CO), 3.34(d, 1H, *J*=1.2 Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2 (C-19), 17.9(C-18), 20.5(C-11), 21.1(C-16¹), 21.4(CH₃CO), 27.5, 28.5, 32.1, 32.3, 34.0, 34.7, 35.4(C-8), 35.6(C-10), 36.8, 43.3(C-16), 44.6(C-5), 45.1(C-13), 50.6(C-14), 53.9(C-9), 72.1(C-3), 87.2(C-17), 170.6(CH₃CO).

51b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.72(s, 3H, 18-H), 0.82(s, 3H, 19-H), 0.99(d, 3H, *J*=7.2 Hz, 16-CH₃), 2.02(s, 3H, CH₃CO), 3.53(d, 1H, *J*=4.7 Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2(C-19), 15.4(C-16¹), 17.4(C-18), 20.6(C-11), 21.4(CH₃CO), 27.5, 28.6, 31.5, 32.2, 33.5, 34.0, 34.4 és 35.7 (2C, C-8 és C-16), 35.6(C-10), 36.8, 44.7(C-5), 46.3(C-13), 48.0(C-14), 54.1(C-9), 73.7(C-3), 81.7(C-17), 170.6(CH₃CO).

27d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.80(s, 3H, 18-H), 0.83(s, 3H, 19-H), 0.87(d, 3H, *J*=7.25 Hz, 16-CH₃), 2.02(s, 3H, 3-CH₃CO), 2.08(s, 3H, 17-CH₃CO), 4.57(d, 1H, *J*=10.0 Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2 (C-19), 13.4 (C-18), 16.8 (C-16¹), 20.6 (C-11), 20.9 (17-CH₃CO), 21.4 (3-CH₃CO), 27.4, 28.5, 31.7, 32.9, 34.0, 34.3, 34.8(C-16), 35.6, 36.7, 37.7(C-12), 43.2(C-13), 44.6, 49.8(C-14), 54.2, 73.6, 83.7(C-17), 170.6(3-CH₃CO), 171.1(17-CH₃CO).

26d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.77(s, 3H, 18-H), 0.82(s, 3H, 19-H), 1.04(d, 3H, *J*=7.0 Hz, 16-CH₃), 2.02(s, 3H, 3-CH₃CO), 2.05(s, 3H, 17-CH₃CO), 4.42(d, 1H, *J*=7.6 Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2(C-19), 12.8(C-18), 20.3(C-16¹), 20.6(C-11), 21.2(17-CH₃CO), 21.4 (3-CH₃CO), 27.4, 28.4, 31.4, 32.4(C-15), 34.0, 35.1, 35.4(C-16), 35.6, 36.7,

37.1, 44.3(C-13), 44.7, 49.2(C-14), 54.2, 73.6, 89.2(C-17), 170.6(3-CH₃CO), 171.2(17-CH₃CO).

50d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.80(s, 3H, 18-H), 0.82(s, 3H, 19-H), 1.19(d, 3H, *J*=7.1Hz, 16-CH₃), 2.02(s, 3H, 3-CH₃CO), 2.04(s, 3H, 17-CH₃CO), 4.42(d, 1H, *J*=1.5 Hz, 17-H), 4.68(m, 1H, 3-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.6(C-19), 17.8(C-18), 20.8(C-11), 21.2, 21.7, 21.9, 27.9, 28.9, 32.6, 32.7, 34.4, 35.0, 35.7(C-8), 35.9, 37.1, 41.1(C-16), 45.0(C-5), 45.0(C-13), 51.9(C-14), 54.2(C-9), 74.1(C-3), 88.9(C-17), 171.1 és 171.2 (2C, CH₃CO).

51d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.79(s, 3H, 18-H), 0.82(s, 3H, 19-H), 0.80(d, 3H, *J*=7.3Hz, 16-CH₃), 2.02(s, 3H, 3-CH₃CO), 2.08(s, 3H, 17-CH₃CO), 2.47(m, 1H, 16-H), 4.68(m, 1H, 3-H), 4.85(d, 1H, *J*=5.8Hz, 17-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.6(C-19), 16.0(C-16), 17.5(C-18), 20.8(C-11), 21.3 és 21.8(2C, CH₃CO), 27.8, 28.9, 32.2, 32.5, 34.06, 34.11(C-8), 34.4, 35.9, 36.0 (C-16), 37.1, 45.1(C-5), 46.3(C-13), 49.4(C-14), 54.4(C-9), 74.0(C-3), 83.7(C-17), 171.1 és 171.2 (2C, CH₃CO).

27c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.80(s, 3H) és 0.81(s, 3H): 18-H és 19-H, 0.87(d, 3H, *J*=7.5 Hz, 16-CH₃), 2.07(s, 3H, CH₃CO), 3.59(m, 1H, 3-H), 4.57(d, 1H, *J*=9.8 Hz, 17-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.2 és 13.4(2C, C-18 és C-19), 16.8(C-16¹), 20.6(C-11), 20.9(CH₃CO), 28.6, 31.5, 31.8, 32.9 és 34.8 (2C, C-8 és C-16), 34.3, 35.6(C-10), 37.0, 37.8, 38.2, 43.2(C-13), 44.9(C-5), 49.9(C-14), 54.4(C-9), 71.2(C-3), 83.7(C-17), 171.2(CH₃CO).

26c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.77(s, 3H) és 0.80(s, 3H): 18-H és 19-H, 1.04(d, 3H, *J*=7.1 Hz, 16-CH₃), 2.05(s, 3H, CH₃CO), 3.59(m, 1H, 3-H), 4.42(d, 1H, *J*=7.7 Hz, 17-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.3 és 12.7(2C, C-18 és C-19), 20.3(C-16¹), 20.6(C-11), 21.1(CH₃CO), 28.5, 31.4, 31.5, 32.4, 35.1 és 35.3 (2C, C-8 és C-16), 35.5(C-10), 36.9, 37.1, 38.1, 44.3(C-13), 44.8(C-5), 49.2(C-14), 54.3(C-9), 71.2(C-3), 89.2(C-17), 171.3(CH₃CO).

50c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 0.80(s, 3H) és 0.81(s, 3H): 18-H és 19-H, 1.18(d, 3H, *J*=7.1 Hz, 16-CH₃), 2.03(s, 3H, CH₃CO), 3.59(m, 1H, 3-H), 4.42(d, 1H, *J*=1.5 Hz, 17-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ ppm 12.3(C-19), 17.4(C-18), 20.5(C-11), 20.8(C-16¹), 21.2(CH₃CO), 28.6, 31.5, 32.3(2C), 34.6, 35.4(C-8), 35.6(C-10), 37.0, 38.2, 40.8(C-16), 44.6(C-13), 44.9(C-5), 51.6(C-14), 54.0(C-9), 71.3(C-3), 88.6(C-17), 170.7(CH₃CO).

51c

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.79(s, 3H) és 0.80(s, 3H): 18-H és 19-H, 0.88(d, 3H, $J=7.3$ Hz, 16- CH_3), 2.07(s, 3H, CH_3CO), 3.60(m, 1H, 3-H), 4.85(d, 1H, $J=5.8$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.3(C-19), 15.6(C-16 1), 17.1(C-18), 20.5(C-11), 20.9(CH_3CO), 28.7, 31.5, 31.9, 32.3, 33.6, 33.7 és 35.7 (2C, C-8 és C-16), 35.6(C-10), 37.0, 38.2, 44.9(C-5), 45.9(C-13), 49.1(C-14), 54.1(C-9), 71.3(C-3), 83.4(C-17), 170.9(CH_3CO).

32b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.83(s, 3H, 18-H), 0.89(d, 3H, $J=7.5$ Hz, 16- CH_3), 1.02(s, 3H, 19-H), 2.08(s, 3H, CH_3CO), 4.58(d, 1H, $J=10.0$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.5(C-19), 13.4(C-18), 16.8(C-16 1), 20.8(C-11), 20.9(CH_3CO), 28.8(C-6), 31.4(C-7), 32.9, 34.3, 34.7(C-16), 35.8(C-10), 37.7, 38.1(C-2), 38.5(C-1), 43.2(C-13), 44.7(C-4), 46.7(C-5), 49.7(C-14), 53.8(C-9), 83.6(C-17), 171.1(CH_3CO), 211.8(C-3).

30b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.80(s, 3H, 18-H), 1.01(s, 3H, 19-H), 1.05(d, 3H, $J=6.95$ Hz, 16- CH_3), 2.06(s, 3H, CH_3CO), 4.43(d, 1H, $J=7.4$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.5(C-19), 12.5(C-18), 20.3(C-16 1), 20.8(C-11), 21.2(CH_3CO), 28.8(C-6), 31.2(C-7), 32.4, 35.1 és 35.4 (2C, C-8 és C-16), 35.7(C-10), 37.0, 38.1(C-2), 38.5(C-1), 44.3(C-13), 44.6(C-4), 46.6(C-5), 49.1(C-14), 53.8(C-9), 89.1(C-17), 171.2(CH_3CO), 211.8(C-3).

54b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.83(s, 3H, 18-H), 1.01(s, 3H, 19-H), 1.21(d, 3H, $J=7.1$ Hz, 16- CH_3), 2.04(s, 3H, CH_3CO), 4.44(d, 1H, $J=1.5$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.4(C-19), 17.4(C-18), 20.7(C-11), 20.8(C-16 1), 21.2(CH_3CO), 28.9(C-6), 32.0, 32.3, 34.6, 35.3(C-8), 35.7(C-10), 38.1(C-2), 38.6(C-1), 40.8(C-16), 44.6 (2C, C-4 és C-13), 46.7(C-5), 51.4(C-14), 53.4(C-9), 88.4(C-17), 170.7(CH_3CO), 211.8(C-3).

55b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.82(s, 3H, 18-H), 0.89(d, 3H, $J=7.2$ Hz, 16- CH_3), 1.01(s, 3H, 19-H), 2.08(s, 3H, CH_3CO), 4.86(d, 1H, $J=5.6$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.4(C-19), 15.6(C-16 1), 17.0(C-18), 20.7(C-11), 20.8(CH_3CO), 28.9(C-6), 31.8, 31.9, 33.6, 33.7 és 35.5 (2C, C-8 és C-16), 35.7(C-10), 38.1(C-2), 38.5(C-1), 44.6(C-4), 45.9(C-13), 46.7(C-5), 49.0(C-14), 53.6(C-9), 83.2(C-17), 170.8(CH_3CO), 211.8(C-3).

32a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.76(s, 3H, 18-H), 1.00(d, 3H, $J=7.6$ Hz, 16- CH_3), 1.02(s, 3H, 19-H), 3.62(d, 1H, $J=10.0$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.5 és 12.5 (2C, C-18 és C-19), 16.4(C-16 1), 21.0(C-11), 28.8(C-6), 31.5(C-7), 34.1 és 34.9 (2C, C-8 és C-16), 34.5, 35.8(C-10), 37.8, 38.1(C-2), 38.6(C-1), 43.9(C-13), 44.7(C-4), 46.7(C-5), 49.4(C-14), 54.1(C-9), 82.1(C-17), 211.8(C-3).

30a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.78(s, 3H, 18-H), 1.01(s, 3H, 19-H), 1.09(d, 3H, $J=6.9$ Hz, 16- CH_3), 3.11(d, 1H, $J=7.6$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.4 és 11.8 (2C, C-18 és C-19), 20.4(C-16 1), 20.9(C-11), 28.8(C-6), 31.2(C-7), 32.3, 35.2 és 38.2 (2C, C-8 és C-16), 35.7(C-10), 36.8, 38.1(C-2), 38.5(C-1), 44.0(C-13), 44.6(C-4), 46.8(C-5), 49.0(C-14), 54.0(C-9), 89.6(C-17), 211.9(C-3).

54a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.74(s, 3H, 18-H), 1.02(s, 3H, 19-H), 1.17(d, 3H, $J=7.3$ Hz, 16- CH_3), 3.36(d, 1H, $J=1.6$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.5(C-19), 17.9(C-18), 20.8(C-11), 21.1(C-16 1), 28.9(C-6), 32.0, 32.1, 34.7, 35.3(C-8), 35.7(C-10), 38.1(C-2), 38.6(C-1), 43.4(C-16), 44.7(C-4), 45.1(C-13), 46.6(C-5), 50.5(C-14), 53.5(C-9), 87.1(C-17), 211.9(C-3).

55a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.76(s, 3H, 18-H), 1.00(d, 3H, $J=7.6$ Hz, 16- CH_3), 1.01(s, 3H, 19-H), 3.55(d, 1H, $J=5.2$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.4(C-19), 15.3(C-16 1), 17.4(C-18), 20.8(C-11), 28.9(C-6), 31.5(C-7), 31.9, 33.5, 34.4 és 35.6 (2C, C-8 és C-16), 35.7(C-10), 38.1(C-2), 38.5(C-1), 44.6(C-4), 46.3(C-13), 46.7(C-5), 47.9(C-14), 53.6(C-9), 81.6(C-17), 211.9(C-3).

56

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) 0.85(s, 3H, 18-H), 1.04(s, 3H, 19-H), 1.20(d, 3H, $J=6.7$ Hz, 16- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.4(C-19), 14.1(C-18), 16.9(C-16 1), 20.6(C-11), 28.7(C-6), 30.7, 30.8, 31.9, 34.6(C-8), 35.8(C-10), 38.1(C-2), 38.4(C-1), 43.7 (C-16), 44.6(C-4), 46.6(C-5), 48.0(C-13), 49.9(C-14), 54.1(C-9), 211.4(C-3), 223.0(C-17).

28

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) 0.92(s, 3H, 18-H), 1.04(s, 3H, 19-H), 1.10(d, 3H, $J=7.7$ Hz, 16- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 11.5(C-19), 14.4(C-18), 16.7(C-16 1), 20.7(C-11), 28.6(C-6), 30.2, 30.5, 31.8, 34.8(C-8), 35.8(C-

10), 38.1(C-2), 38.4(C-1), 39.2(C-16), 44.6(C-4), 46.6(C-5), 48.3(C-13), 48.5(C-14), 53.9(C-9), 211.6(C-3), 222.7(C-17).

52a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.82(s, 3H, 19-H), 1.04(s, 3H, 18-H), 3.12(m, 1H, 16-H), 3.56(m, 1H, 3-H), 4.21(dd, 1H, $J=6.3$ Hz, 6.1 Hz) és 4.73(dd, 1H, $J=8.1$ Hz, 6.3 Hz): 16a-H, 4.54(d, 1H, $J=8.0$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.3(C-19), 12.8(C-18), 21.5(C-11), 28.6, 31.2, 31.5, 32.3, 35.1(C-8), 35.5(C-10), 37.0, 37.1(C-16), 37.5, 38.1, 44.5(C-13), 44.8(C-5), 54.2(C-14), 55.4(C-9), 71.2 (C-3), 76.9(C-16¹), 95.7(C-17).

53a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.50(s, 3H, 18-H), 0.83(s, 3H, 19-H), 3.04(m, 1H, 16-H), 3.61(m, 1H, 3-H), 3.95(dd, 1H, $J=5.5$ Hz, 4.1 Hz) és 4.80(dd, 1H, $J=6.6$ Hz, 5.5 Hz): 16a-H, 4.62(d, 1H, $J=4.8$ Hz, 17-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.2(C-19), 14.6(C-18), 20.6(C-11), 28.7, 30.0, 31.0, 31.5, 32.7, 34.9(C-8), 35.6(C-10), 36.1(C-16), 37.1, 38.2, 44.6(C-13), 44.9(C-5), 48.4(C-14), 54.3(C-9), 71.3(C-3), 75.2(C-16¹), 93.5(C-17).

52b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.85(s, 3H, 19-H), 1.05(s, 3H, 18-H), 2.01(s, 3H, CH_3CO), 3.13(m, 1H, 16-H), 4.21(dd, 1H, $J=6.4$ Hz, 6.1 Hz) és 4.73(dd, 1H, $J=8.0$ Hz, 6.4 Hz): 16a-H, 4.55(d, 1H, $J=8.0$ Hz, 17-H), 4.67(m, 1H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.2(C-19), 12.8(C-18), 21.4(C-11), 21.5(CH_3CO), 27.5, 28.5, 31.2, 32.2, 33.8, 35.0(C-8), 35.6(C-10), 36.4, 36.8(C-16), 37.2, 44.5(C-13), 44.7(C-5), 54.1(C-14), 55.4(C-9), 73.6(C-3), 76.8(C-16¹), 95.7(C-17), 170.6(CH_3CO).

53b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 0.50(s, 3H, 18-H), 0.85(s, 3H, 19-H), 2.02(s, 3H, CH_3CO), 3.04(m, 1H, 16-H), 3.95(dd, 1H, $J=5.6$ Hz, 4.1 Hz) és 4.80(dd, 1H, $J=6.6$ Hz, 5.6 Hz): 16a-H, 4.62(d, 1H, $J=5.0$ Hz, 17-H), 4.70(m, 1H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ ppm 12.2(C-19), 14.6(C-18), 20.5(C-11), 21.4(CH_3CO), 27.5, 28.6, 29.9, 31.0, 34.9(C-8), 35.6(C-10), 36.1(C-16), 36.8, 44.6(C-13), 44.7(C-5), 48.3(C-14), 54.2(C-9), 73.7(C-3), 75.2(C-16¹), 93.4(C-17), 170.6(CH_3CO).

69a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.86(s, 3H, 18-H), 2.87(m, 2H, 6-H), 3.77(s, 3H, CH_3O), 5.11(d, 1H, $J=6.0$ Hz, 17-H), 6.64(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.45(m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.55(t, 1H, $J=7.3$ Hz, 4'-H), 8.06(d, 2H, $J=7.9$ Hz, 2'-H, 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 16.8(C-18), 24.5, 26.2, 28.1, 29.9, 30.3, 32.2, 39.1(C-8), 43.7(C-9),

45.4(C-13), 49.5(C-14), 55.2(CH₃O), 82.6(C-17), 111.5(C-2), 113.8(C-4), 126.4(C-1), 128.3(2C, C-3', C-5'), 129.5(2C, C-2', C-6'), 130.9(C-1'), 132.6(C-10), 132.7(C-4'), 137.9(C-5), 157.5(C-3), 166.1(C₆H₅CO)

69b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.88(s, 3H, 18-H), 2.88(m, 2H, 6-H), 3.78(s, 3H, CH₃O), 5.15(d, 1H, *J*=6.1 Hz, 17-H), 6.64(d, 1H, *J*=2.7 Hz, 4-H), 6.71(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.20(d, 1H, *J*=8.6 Hz, 1-H), 8.22(d, 2H, *J*=8.8 Hz, 2'-H, 6'-H), 8.30(d, 2H, *J*=8.8 Hz, 3'-H, 5'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 16.8(C-18), 24.4, 26.1, 28.1, 29.9, 30.2, 32.2, 39.1(C-8), 43.7(C-9), 45.5(C-13), 49.6(C-14), 55.2(CH₃O), 83.9(C-17), 111.5(C-2), 113.8(C-4), 123.5(2C, C-3', C-5'), 126.3(C-1), 130.6(2C, C-2', C-6'), 132.3(C-10), 136.2(C-1'), 137.9(C-5), 150.5(C-4'), 157.5(C-3), 164.2(O₂NC₆H₄CO).

69c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.90(s, 3H, 18-H), 2.88(m, 2H, 6-H), 3.77(s, 3H, CH₃O), 5.23(d, 1H, *J*=6.2 Hz, 17-H), 6.63(d, 1H, *J*=2.7 Hz, 4-H), 6.69(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.18(d, 1H, *J*=8.6 Hz, 1-H), 9.14(d, 2H, *J*=2.3 Hz, 2'-H, 6'-H), 9.22(t, 1H, *J*=2.3 Hz, 4'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 16.7(C-18), 24.5, 26.6, 28.0, 29.8, 30.1, 32.4, 39.1(C-8), 43.6(C-9), 45.7(C-13), 49.6(C-14), 55.2(CH₃O), 85.2(C-17), 111.5(C-2), 113.8(C-4), 122.2(C-4'), 126.3(C-1), 129.3(2C, C-2', C-6'), 132.1(C-10), 134.4(C-1'), 137.8(C-5), 148.7(2C, C-3', C-5'), 157.5(C-3), 162.1((O₂N)₂C₆H₃CO).

69d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.85(s, 3H, 18-H), 2.84(m, 2H, 6-H), 3.77(s, 3H, CH₃O), 5.12(d, 1H, *J*=5.9 Hz, 17-H), 6.62(d, 1H, *J*=2.5 Hz, 4-H), 6.69(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.18(d, 1H, *J*=8.6 Hz, 1-H), 7.98(d, 1H, *J*=8.6 Hz, 6'-H), 8.52(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.2 Hz, 5'-H), 8.73(d, 1H, *J*=2.2 Hz, 3'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 16.6(C-18), 24.2, 26.1, 28.0, 29.7, 29.8, 31.8, 39.0(C-8), 43.2(C-9), 45.3(C-13), 49.1(C-14), 55.2(CH₃O), 86.0(C-17), 111.5(C-2), 113.8(C-4), 119.5(C-3'), 126.3(C-1), 127.2(C-5'), 131.5(C-6'), 132.3(C-10), 133.0(C-1'), 137.9(C-5), 148.4 és 148.9(2C, C-4', C-2'), 157.5(C-3), 163.1((O₂N)₂C₆H₃CO).

70

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.01(d, 3H, *J*=7.0 Hz, 17-CH₃), 2.90(m, 2H, 6-H), 3.78(s, 3H, CH₃O), 6.66(d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.72(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.26(d, 1H, *J*=8.6 Hz, 1-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 19.5(17-CH₃), 24.1, 26.9, 27.2, 30.1, 31.3, 32.1, 39.8(C-8), 41.3(C-9), 41.7(C-17), 55.2(CH₃O), 111.2(C-2), 113.9(C-4), 125.9(C-1), 133.0(C-10), 136.9(C-13), 138.3(C-14), 138.9(C-5), 157.5(C-3).

72

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.99(s, 3H, 18-H), 2.89(m, 2H, 6-H), 3.78(s, 3H, CH_3O), 4.97(m, 1H, 17-H), 6.64(d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 8.21(d, 2H, $J=8.8$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.29(d, 2H, $J=8.8$ Hz, 3'-H, 5'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.4(C-18), 23.4, 26.2, 27.2, 27.7, 29.8, 37.0, 38.6(C-8), 43.4(C-13), 43.8(C-9), 49.8(C-14), 55.2(CH_3O), 84.3(C-17), 111.5(C-2), 113.8(C-4), 123.5(2C, C-3', C-5'), 126.3(C-1), 130.6(2C, C-2', C-6'), 132.3(C-10), 136.1(C-1'), 137.8(C-5), 150.4(C-4'), 157.5(C-3), 164.2($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}$).

74

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.78(s, 3H, 18-H), 1.73(s, 3H, 16- CH_3), 2.87(m, 2H, 6-H), 3.77(s, 3H, CH_3O), 5.48(s, 1H, 17-H), 6.63(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.17(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.3 és 17.6(C-18, 16- CH_3), 26.6, 28.0, 29.8, 36.3(2C), 37.4(C-8), 44.6(C-9), 46.1(C-13), 55.2(CH_3O), 56.0(C-14), 111.3(C-2), 113.8(C-4), 126.0(C-1), 133.2(C-10), 137.3(C-17), 138.0(C-5), 139.4(C-16), 157.4(C-3).

73

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.94(s, 3H, 18-H), 1.32(d, 3H, $J=7.0$ Hz, 16- CH_3), 2.88(m, 2H, 6-H), 3.78(s, 3H, CH_3O), 4.77(s, 1H, 17-H), 6.64(d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 8.22(d, 2H, $J=8.8$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.30(d, 2H, $J=8.8$ Hz, 3'-H, 5'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.4(C-18), 20.8(C-16¹), 25.9, 28.0, 29.9, 32.7, 34.4, 38.8(C-8), 41.2(C-16), 43.5(C-9), 45.3(C-13), 51.0(C-14), 55.2(CH_3O), 90.4(C-17), 111.5(C-2), 113.8(C-4), 123.6(2C, C-3', C-5'), 126.3(C-1), 130.6(2C, C-2', C-6'), 132.3(C-10), 136.2(C-1'), 137.9(C-5), 150.4(C-4'), 157.5(C-3), 164.4($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}$).

75

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.94(s, 3H, 18-H), 1.02(d, 3H, $J=7.2$ Hz, 16- CH_3), 2.88(m, 2H, 6-H), 3.77(s, 3H, CH_3O), 5.22(d, 1H, $J=5.8$ Hz, 17-H), 6.64(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.17(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 8.24(d, 2H, $J=8.8$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.31(2H, d, $J=8.8$ Hz, 3'-H, 5'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 16.0(C-18), 17.2(C-16¹), 26.0, 28.0, 29.9, 32.3, 33.5, 34.3(C-16), 39.0(C-8), 43.7(C-9), 46.7(C-13), 48.8(C-14), 55.2(CH_3O), 85.3(C-17), 111.5(C-2), 113.8(C-4), 123.6(2C, C-3', C-5'), 126.3(C-1), 130.6(2C, C-2', C-6'), 132.3(C-10), 135.9(C-1'), 137.8(C-5), 150.5(C-4'), 157.5(C-3), 164.3($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}$).

76

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.84(s, 3H) és 0.89(s, 3H):(18-H és 19-H), 1.28(d, 1H, $J=6.9$ Hz, 16- CH_3), 2.02(s, 3H, CH_3CO), 4.68(m, 1H, 3-H), 4.69(s, 1H, 17-H), 8.20(d, 2H, $J=8.5$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.29(d, 2H, $J=8.5$ Hz, 3'-H, 5'-H); ^{13}C -

NMR (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.2(C-19), 17.5(C-18), 20.4(C-11), 20.8(C-16¹), 21.4(CH_3CO), 27.5, 28.5, 32.3, 32.7, 34.1, 34.8, 35.4, 35.6, 36.8, 41.0, 44.7, 45.2(C-13), 52.0, 54.0, 73.6(C-3), 90.4(C-17), 123.5(2C, C-3', C-5'), 130.6(2C, C-2', C-6'), 136.3(C-1'), 150.5(C-4'), 164.4($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}$), 170.6(CH_3CO).

78

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.83(s, 3H) és 0.89(s, 3H):(18-H és 19-H), 0.97(d, 1H, $J=7.2$ Hz, 16- CH_3), 2.02(s, 3H, CH_3CO), 2.64(m, 1H, 16-H), 4.67(m, 1H, 3-H), 5.14(d, 1H, $J=5.6$ Hz, 17-H), 8.22(d, 2H, $J=8.9$ Hz, 2'-H, 6'-H), 8.33(d, 2H, $J=8.9$ Hz, 3'-H, 5'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.2(C-19), 16.0 és 17.1(2C, C-18 és C-16¹), 20.4(C-11), 21.5(CH_3CO), 27.4, 28.5, 32.2(2C), 33.8, 34.0, 34.1, 35.6, 35.7, 36.7, 44.6, 46.5(C-13), 49.6, 54.0, 73.6(C-3), 85.2(C-17), 123.6(2C, C-3', C-5'), 130.6(2C, C-2', C-6'), 136.0(C-1'), 150.5(C-4'), 164.3($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}$), 170.6(CH_3CO).

79b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.90(s, 3H, 18-H), 2.89(m, 2H, 6-H), 5.03(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.73(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.31-7.43(m, 5H, C_6H_5); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.8(C-18), 21.5(C-15), 25.9, 26.5, 29.6, 31.6, 35.8(C-16), 38.3, 43.9, 47.9(C-13), 50.4(C-14), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 112.3(C-2), 114.9(C-4), 126.3(C-1), 127.3(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.3(C-10), 137.2(C-1'), 137.7(C-5), 156.8(C-3), 220.6(C-17).

80b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.93(s, 3H, 18-H), 2.23(s, 3H, CH_3CO), 2.90(m, 2H, 6-H), 5.03(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.73(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.79(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.31-7.43(m, 5H, C_6H_5); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.4(C-18), 20.6(CH_3CO), 25.1, 25.9, 26.7, 29.6, 31.4, 37.8, 38.3, 44.0, 48.0, 48.9(C-13), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 112.4(C-2), 114.9(C-4), 121.2(C-16), 126.2(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.2(C-10), 137.2(C-1'), 137.6(C-5), 139.9(CHOAc), 156.9(C-3), 167.1(CH_3CO), 209.2(C-17).

81c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.90(s, 3H, 18-H), 1.36(s, 3H) és 1.37(s, 3H): (CH_3)₂C, 2.86(m, 2H, 6-H), 3.56(dd, 1H, $J=11.9$ Hz, 10.6 Hz, 16-H), 3.69(dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 9.3 Hz, 16-H), 3.78(d, 1H, $J=9.3$ Hz, 17-H), 5.05(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.73(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.79(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.21(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.32-7.45(m, 5H, C_6H_5); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.3(C-18), 25.1 és 27.4(2C, (CH_3)₂C), 26.4, 27.7, 27.9, 29.8, 37.8, 38.3, 38.4, 43.9, 44.3(C-13), 49.7, 63.5(C-16¹), 70.0($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 79.2(C-17), 98.7(CH_3)₂C, 112.3(C-

2), 114.9(C-4), 126.2(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 133.0(C-10), 137.4(C-1'), 137.9(C-5), 156.8(C-3).

82a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.90(s, 3H, 18-H), 1.36(s, 3H) és 1.37(s, 3H): $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, 2.86(m, 2H, 6-H), 3.56(dd, 1H, $J=11.9$ Hz, 10.6 Hz,) és 3.69(dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 9.3 Hz): 16- CH_2 , 3.78(d, 1H, $J=9.3$ Hz, 17-H), 5.05(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.73(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.79(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.21(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.32-7.45(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.3(C-18), 25.1 és 27.4(2C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 26.4, 27.7, 27.9, 29.8, 37.8, 38.3, 38.4, 43.9, 44.3(C-13), 49.7, 63.5(C-16¹), 70.0($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 79.2(C-17), 98.7($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 112.3(C-2), 114.9(C-4), 126.2(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 133.0(C-10), 137.4(C-1'), 137.9(C-5), 156.8(C-3).

83a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.75(s, 3H, 18-H), 2.85(m, 2H, 6-H), 3.68(d, 1H, $J=1.6$ Hz, 17-H), 3.66(dd, 1H, $J=10.5$ Hz, 8.8 Hz) és 3.75(dd, 1H, $J=10.5$ Hz, 6.5 Hz): 16- CH_2 , 5.03(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.72(d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.22(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.31-7.44(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.7(C-18), 26.0, 28.0, 29.0, 29.8, 32.0, 38.6, 43.4, 44.9(C-13), 48.8, 52.0, 66.5(C-16¹), 70.0($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 82.4(C-17), 112.3(C-2), 114.9(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.9(C-10), 137.3(C-1'), 137.9(C-5), 156.8(C-3).

81a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.85(s, 3H, 18-H), 3.65(m, 1H) és 3.84(m, 1H): 16- CH_2 , 3.94(d, 1H, $J=9.8$ Hz, 17-H), 5.02(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.71(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.77(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.30-7.42(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.2(C-18), 26.3, 27.5, 27.8, 29.7, 37.7, 38.1, 41.9, 43.9, 44.3(C-13), 49.1, 64.7(C-16¹), 70.0($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 83.0(C-17), 112.3(C-2), 114.9(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.8(C-10), 137.3(C-1'), 137.9(C-5), 156.8(C-3).

81b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.86(s, 3H, 18-H), 2.03(s, 3H) és 2.08(s, 3H): 16- és 17- CH_3CO , 2.88(m, 2H, 6-H), 4.03(dd, 1H, $J=11.1$ Hz, 7.5 Hz) és 4.13(dd, 1H, $J=11.1$ Hz, 7.0 Hz): 16- CH_2 , 4.90(d, 1H, $J=10.1$ Hz, 17-H), 5.03(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.72(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.31-7.44(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.9(C-18), 20.9(2C, CH_3CO), 26.1, 27.3, 29.3, 29.7, 37.4, 37.6, 37.9, 43.6(C-13), 43.7, 48.7, 65.3(C-16¹), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 81.6(C-17), 112.3(C-2), 114.8(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.6(C-10), 137.3(C-1'), 137.8(C-5), 156.8(C-3), 170.9(2C, CH_3CO).

82b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.86(s, 3H, 18-H), 2.05(s, 3H) és 2.08(s, 3H) 16- és 17- CH_3CO), 2.86(m, 2H, 6-H), 4.07(dd, 1H, $J=10.9$ Hz, 6.7 Hz) és 4.13(dd, 1H, $J=11.3$ Hz, 6.7 Hz): 16- CH_2 , 4.75(d, 1H, $J=8.1$ Hz, 17-H), 5.03(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.72(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.31-7.44(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.6(C-18), 20.9 és 21.0(2C, CH_3CO), 26.0, 27.1, 27.4, 29.6, 36.8, 38.3, 40.2, 43.7, 44.3(C-13), 48.6, 66.7(C-16 1), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 83.7(C-17), 112.3(C-2), 114.8(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.5(C-10), 137.3(C-1'), 137.8(C-5), 156.7(C-3), 170.8 és 171.0(2C, CH_3CO).

83b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.85(s, 3H, 18-H), 2.06(s, 3H) és 2.07(s, 3H), 16- és 17- CH_3CO), 2.85(m, 2H, 6-H), 4.17(dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 7.2 Hz) és 4.22(dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 7.3 Hz): 16- CH_2 , 4.71(d, 1H, $J=2.0$ Hz, 17-H), 5.03(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.72(d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.30-7.43(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.0(C-18), 20.9 és 21.1(2C, CH_3CO), 25.9, 27.9, 29.3, 29.7, 32.2, 38.5, 43.4, 44.6(C-13), 45.7, 49.9, 66.5(C-16'), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 83.5(C-17), 112.3(C-2), 114.8(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.6(C-10), 137.3(C-1'), 137.8(C-5), 156.8(C-3), 170.4 és 171.1(2C, CH_3CO).

82c

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.84(s, 3H, 18-H), 2.09(s, 3H, CH_3CO), 2.85(m, 2H, 6-H), 3.46(d, 1H, $J=7.6$ Hz, 17-H), 4.14(dd, 1H, $J=10.7$ Hz, 7.0 Hz) és 4.18(dd, 1H, $J=10.7$ Hz, 6.7 Hz): 16- CH_2 , 5.04(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.72(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.30-7.44(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 11.8(C-18), 21.0(CH_3CO), 26.1, 27.2, 27.4, 29.7, 36.7, 38.5, 42.9, 43.9, 44.1(C-13), 48.7, 67.7(C-16 1), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 84.7(C-17), 112.3(C-2), 114.8(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.7(C-10), 137.3(C-1'), 137.9(C-5), 156.7(C-3), 171.3(CH_3CO).

85

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.97(s, 3H, 18-H), 2.05(s, 3H, CH_3CO), 2.89(m, 2H, 6-H), 4.21(dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 6.8 Hz) és 4.34(dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 4.5 Hz): 16- CH_2 , 5.04(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.74(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.79(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.32-7.44(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.4(C-18), 20.9(CH_3CO), 25.7 (2C), 26.5, 29.5, 31.4, 38.2, 44.0, 44.1, 48.5(C-13), 48.6, 64.1(C-16 1), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 112.3(C-2), 114.9(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.1(C-10), 137.2(C-1'), 137.7(C-5), 156.8(C-3), 170.9(CH_3CO), 218.2(C-17).

84c

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.78(s, 3H, 18-H), 2.08(s, 3H, CH_3CO), 2.88(m, 2H, 6-H), 3.76(d, 1H, $J=5.0$ Hz, 17-H), 4.15(dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 6.1 Hz) és 4.33(dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 9.5 Hz): 16- CH_2 , 5.04(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.72(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.22(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.32-7.44(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.3(C-18), 21.1(CH_3CO), 26.0, 27.9(2C), 29.8, 31.1, 38.9, 40.4, 43.5, 46.3(C-13), 46.8, 64.8(C-16¹), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 79.3(C-17), 112.3(C-2), 114.8(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 133.0(C-10), 137.3(C-1'), 138.0(C-5), 156.7(C-3), 171.5(CH_3CO)

84b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.86(s, 3H, 18-H), 2.02(s, 3H) és 2.08(s, 3H): 16- és 17- CH_3CO), 2.85(m, 2H, 6-H), 4.05(dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 7.1 Hz) és 4.10(dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 9.0 Hz): 16- CH_2 , 5.03(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 5.10(d, 1H, $J=5.5$ Hz, 17-H), 6.72(d, 1H, $J=2.5$ Hz, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.31-7.44(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 16.7(C-18), 20.9 és 21.0(2C, CH_3CO), 25.8, 27.9, 28.1, 29.8, 31.6, 38.5, 38.9, 43.4, 46.0(C-13), 48.1, 64.0(C-16¹), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 80.7(C-17), 112.3(C-2), 114.8(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.6(C-10), 137.3(C-1'), 137.8(C-5), 156.8(C-3), 170.9(2C, CH_3CO).

84a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.78(s, 3H, 18-H), 2.85(m, 2H, 6-H), 3.74(dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 8.3 Hz) és 3.89(dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 4.5 Hz): 16- CH_2 , 3.94(d, 1H, $J=5.5$ Hz, 17-H), 5.04(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.72(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.22(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.32-7.44(m, 5H, C_6H_5); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.3(C-18), 26.0, 27.5, 28.0, 29.9, 31.3, 39.1, 41.8, 43.5, 46.3(C-13), 47.6, 63.6(C-16¹), 69.9($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 81.9(C-17), 112.3(C-2), 114.8(C-4), 126.3(C-1), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.9(C-10), 137.3(C-1'), 138.0(C-5), 156.7(C-3).

81d

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.69(s, 3H, 18-H), 2.70(m, 2H, 6-H), 3.30(m, 1H, 16-CH), 3.67(m, 2H, 16-CH és 17-H), 4.13(dd, 1H, $J=5.9$ Hz, 4.6 Hz, 16- CH_2OH), 4.59(d, 1H, $J=4.4$ Hz, 17-OH), 6.43(d, 1H, $J=2.4$ Hz, 4-H), 6.50(dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 2-H), 7.03(d, 1H, $J=8.4$ Hz, 1-H), 8.97(s, 1H, 3-OH).

82d

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.71(s, 3H, 18-H), 2.70(m, 2H, 6-H), 3.18(dd, 1H, $J=7.6$ Hz, 5.1 Hz, 17-H), 3.32(m, 1H) és 3.54(m, 1H): 16- CH_2 , 4.39(t, 1H, $J=5.0$ Hz, 4.6 Hz, 16- CH_2OH), 4.43(d, 1H, $J=5.1$ Hz, 17-OH), 6.43(d, 1H,

$J=2.5$ Hz, 4-H), 6.50(dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.03(d, 1H, $J=8.4$ Hz, 1-H), 8.94(s, 1H, 3-OH).

83c

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.71(s, 3H, 18-H), 2.70(m, 2H, 6-H), 3.18(dd, 1H, $J=7.6$ Hz, 5.1 Hz, 17-H), 3.32(m, 1H) és 3.54(m, 1H):16-CH₂, 4.39(t, 1H, $J=5.0$ Hz, 4.6 Hz, 16-CH₂OH), 4.43(d, 1H, $J=5.1$ Hz, 17-OH), 6.43(d, 1H, $J=2.5$ Hz, 4-H), 6.50(dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.03(d, 1H, $J=8.4$ Hz, 1-H), 8.94(s, 1H, 3-OH).

84d

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.67(s, 3H, 18-H), 2.68(m, 2H, 6-H), 3.36(m 1H) és 3.53(m, 1H):16-CH₂, 3.60(dd, 1H, $J=5.6$ Hz, 5.1 Hz, 17-H), 4.14(t, 1H, $J=5.3$ Hz, 16-CH₂OH), 4.30(d, 1H, $J=5.1$ Hz, 17-OH), 6.41(d, 1H, $J=2.5$ Hz, 4-H), 6.48(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.03(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 1-H), 8.92(s, 1H, 3-OH).

112a

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.02(s, 3H, 18-H), 2.67(dd, 1H, $J=13.5$ Hz, 10.7 Hz, 17¹-H), 2.86(m, 2H, 6-H), 3.11(dd, 1H, $J=13.5$ Hz, 1.5 Hz, 17¹-H), 3.78(s, 3H, CH₃O), 3.91(dd, 1H, $J=10.0$ Hz, 1.5 Hz, 17-H), 4.91(dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 1.8 Hz, 16¹-H), 5.03(dd, 1H, $J=17.1$ Hz, 1.8 Hz, 16¹-H), 5.90(m, 1H, 16-H), 6.63(d, 1H, $J=2.8$ Hz, 4-H), 6.73(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.8 Hz, 2-H), 7.11(m, 1H, 4'-H), 7.23-7.32(m, 3H, 1-H, 5'-H, 6'-H), 7.56(dd, 1H, $J=8.1$ Hz, 1.2 Hz, 3'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 17.4(C-18), 26.1(C-11), 27.8(C-7), 30.5(C-6), 31.2, 32.1, 37.9(C-17¹), 41.3(C-13), 41.7(C-8), 43.2(C-9), 44.1(C-14), 55.2(CH₃O), 76.6(C-17), 111.6(C-2), 113.4(C-4), 114.3(C-16¹), 124.8(C-2'), 126.4(C-1), 127.4, 128.1, 132.2, 132.9(C-10), 133.0, 138.1(C-5), 139.7(C-1'), 140.7, 157.5(C-3).

113a

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.06(s, 3H, 18-H), 2.87(m, 3H, 6-H₂, 17¹-H₁), 3.13(dd, 1H, $J=13.5$ Hz, 2.5 Hz, 17¹-H), 3.78(s, 3H, CH₃O), 4.00(dd, 1H, $J=11.5$ Hz, 2.5 Hz, 17-H), 5.03(dd, 1H, $J=10.3$ Hz, 1.7 Hz, 16¹-H), 5.13(dd, 1H, $J=17.1$ Hz, 1.7 Hz, 16¹-H), 5.99(m, 1H, 16-H), 6.66(d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.76(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.13(m, 1H, 4'-H), 7.27-7.33(m, 3H, 1-H, 5'-H, 6'-H), 7.59(dd, 1H, $J=8.0$ Hz, 1.2 Hz, 3'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 17.5(C-18), 26.2(C-11), 27.6(C-7), 30.5(C-6), 31.4, 32.8, 37.0(C-17¹), 41.5(C-13), 41.6(C-8), 42.1(C-9), 45.3(C-14), 55.2(CH₃O), 77.3(C-17), 111.7(C-2), 113.4(C-4), 114.7(C-16¹), 125.1(C-2'), 126.5(C-1), 127.4, 128.0, 132.0, 132.7(C-10), 132.9, 137.9(C-5), 139.0(C-1'), 140.0(C-16), 157.5(C-3).

112b

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.06(s, 3H, 18-H), 2.76(dd, 1H, $J=13.6$ Hz, 10.8 Hz, 17^1-H), 2.88(m, 2H, 6-H), 3.02(dd, 1H, $J=13.6$ Hz, 1.5 Hz, 17^1-H), 3.79(s, 3H, CH_3O), 3.92(dd, 1H, $J=10.8$ Hz, 1.5 Hz, 17-H), 4.92(dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 1.8 Hz, 16^1-H), 5.05(dd, 1H, $J=17.1$ Hz, 1.8 Hz, 16^1-H), 5.90(m, 1H, 16-H), 6.64(d, 1H, $J=2.8$ Hz, 4-H), 6.73(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.8 Hz, 2-H), 6.95(m, 1H, $4'\text{-H}$), 7.22-7.32(m, 3H, 1-H, $5'\text{-H}$, $6'\text{-H}$), 7.88(d, 1H, $J=8.3$ Hz, $3'\text{-H}$); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.6(C-18), 26.1(C-11), 27.8(C-7), 30.5(C-6), 31.3, 32.1, 41.3, 41.7(C-8), 41.9, 43.2(C-9), 44.1(C-14), 55.2(CH_3O), 75.1(C-17), 100.9(C-2'), 111.6(C-2), 113.4(C-4), 114.3(C- 16^1), 126.4(C-1), 128.2, 128.3, 131.5, 132.8(C-10), 138.0(C-5), 140.0, 140.6, 142.7(C-1'), 157.3(C-3).

113b

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.05(s, 3H, 18-H), 2.85(m, 2H, 6-H), 2.90(dd, 1H, $J=13.6$ Hz, 10.8 Hz, 17^1-H), 3.04(dd, 1H, $J=13.6$ Hz, 2.0 Hz, 17^1-H), 3.77(s, 3H, CH_3O), 3.94(dd, 1H, $J=10.8$ Hz, 2.0 Hz, 17-H), 5.00(dd, 1H, $J=10.3$ Hz, 1.7 Hz, 16^1-H), 5.09(dd, 1H, $J=17.1$ Hz, 1.7 Hz, 16^1-H), 5.95(m, 1H, 16-H), 6.62(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 6.92(m, 1H, $4'\text{-H}$), 7.22-7.35(m, 3H, 1-H, $5'\text{-H}$, $6'\text{-H}$), 7.84(d, 1H, $J=8.0$ Hz, $3'\text{-H}$); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.5(C-18), 26.3(C-11), 27.6(C-7), 30.5(C-6), 31.7, 32.9, 41.3, 41.6, 42.1(C-8), 43.6(C-9), 45.3(C-14), 55.2(CH_3O), 77.8(C-17), 101.7(C-2'), 111.7(C-2), 113.4(C-4), 114.8(C- 16^1), 126.5(C-1), 128.2, 128.3, 130.9, 132.7(C-10), 138.0(C-5), 139.7, 140.1, 142.3(C-1'), 157.5(C-3).

112c

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.03(s, 3H, 18-H), 2.67(dd, 1H, $J=13.5$ Hz, 10.6 Hz, 17^1-H), 2.85(m, 2H, 6-H), 3.11(d, 1H, $J=13.5$ Hz, 17^1-H), 3.92(dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 1.5 Hz, 17-H), 4.91(dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 1.5 Hz, 16^1-H), 5.03(dd, 1H, $J=17.0$ Hz, 1.5 Hz, 16^1-H), 5.04(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 5.92(m, 1H, 16-H), 6.72(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.79(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.11(m, 1H, $4'\text{-H}$), 7.23-7.44(m, 8H, 1-H, $5'\text{-H}$, $6'\text{-H}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.56(dd, 1H, $J=8.1$ Hz, 1.2 Hz, $3'\text{-H}$); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.4(C-18), 26.1(C-11), 27.8(C-7), 30.5(C-6), 31.2, 32.1, 37.9(C-17'), 41.3(C-13), 41.7(C-8), 43.2(C-9), 44.1(C-14), 70.0($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 75.2(C-17), 112.4(C-2), 114.2(C- 16^1), 114.5(C-4), 124.8(C-2'), 126.4(C-1), 127.3, 127.4(2C), 127.8, 128.1, 128.5(2C), 132.2, 133.0, 133.2(C-10), 137.4, 138.1(C-5), 139.7, 140.6(C-16), 156.8(C-3).

113c

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.05(s, 3H, 18-H), 2.86(m, 3H, 6- H_2 , 17^1-H_1), 3.10(dd, 1H, $J=13.5$ Hz, 2.4 Hz, 17^1-H), 3.96(m, 1H, 17-H), 5.00(dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 1.5 Hz, 16^1-H), 5.03(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 5.09(dd, 1H, $J=17.2$ Hz, 1.6 Hz, 16^1-H), 5.96(m, 1H, 16-H), 6.71(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.79(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.10(m, 1H, $4'\text{-H}$), 7.23-7.44(m, 8H, 1-H, $5'\text{-H}$, $6'\text{-H}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.55(dd, 1H,

$J=8.1$ Hz, 1.2 Hz, $3'$ -H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.5(C-18), 26.3(C-11), 27.6(C-7), 30.5(C-6), 31.5, 32.8, 37.1(C-17¹), 41.6(C-13), 42.1(C-8), 43.6(C-9), 45.3(C-14), 70.0($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 77.4(C-17), 112.5(C-2), 114.5(C-4), 114.8(C-16¹), 125.2(C-2'), 126.5(C-1), 127.4(3C), 127.8, 128.1, 128.5(2C), 131.9, 132.9, 133.2(C-10), 137.4, 138.0(C-5), 139.0, 140.0(C-16), 156.8(C-3).

112d

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.03(s, 3H, 18-H), 1.85(s, 3H, CH_3CO), 2.85(m, 3H, 6-H₂, 17¹-H₁), 3.17(dd, 1H, $J=13.8$ Hz, 2.0 Hz, 17¹-H), 3.78(s, 3H, CH_3O), 4.93(dd, 1H, $J=10.3$ Hz, 1.5 Hz, 16¹-H), 5.03(dd, 1H, $J=17.2$ Hz, 1.5 Hz, 16^a-H), 5.34(dd, 1H, $J=10.7$ Hz, 2.0 Hz, 17-H), 5.79(m, 1H, 16-H), 6.63(d, 1H, $J=2.8$ Hz, 4-H), 6.73(dd, 1H, $J=8.7$ Hz, 2.8 Hz, 2-H), 7.06(m, 1H, 4'-H), 7.16-7.24(m, 3H, 1-H, 5'-H, 6'-H), 7.52(dd, 1H, $J=8.1$ Hz, 1.2 Hz, 3'-H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.3(C-18), 20.9(CH_3CO), 26.6(C-11), 27.6(C-7), 30.5(C-6), 32.6, 33.3, 36.2(C-17a), 41.2(C-13), 41.8(C-8), 43.2(C-9), 44.0(C-14), 55.2(CH_3O), 77.6(C-17), 111.7(C-2), 113.4(C-4), 114.7(C-16¹), 125.1(C-2'), 126.6(C-1), 127.0, 128.2, 131.6, 132.5(C-10), 132.8, 138.0(C-5), 138.2(C-1'), 139.6(C-16), 157.3(C-3), 169.5(CH_3CO).

113d

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.89(s, 3H, 18-H), 1.77(s, 3H, CH_3CO), 2.84(m, 2H, 6-H), 3.05(d, 1H, $J=9.2$ Hz, 17¹-H), 3.06(d, 1H, $J=5.5$ Hz, 17¹-H), 3.77(s, 3H, CH_3O), 5.02(dd, 1H, $J=10.0$ Hz, 1.8 Hz, 16¹-H), 5.15(dd, 1H, $J=17.3$ Hz, 1.8 Hz, 16¹-H), 5.51(dd, 1H, $J=9.2$ Hz, 5.5 Hz, 17-H), 5.90(m, 1H, 16-H), 6.62(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.03(m, 1H, 4'-H), 7.17-7.24(m, 3H, 1-H, 5'-H, 6'-H), 7.48(dd, 1H, $J=8.0$ Hz, 1.2 Hz, 3'-H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.5(C-18), 20.6(CH_3CO), 26.0(C-11), 27.6(C-7), 30.5(C-6), 31.9, 32.8, 34.8, 41.4(C-13), 42.1(C-8), 43.5(C-9), 44.8(C-14), 55.2(CH_3O), 78.4(C-17), 111.8(C-2), 113.4(C-4), 115.1(C-16¹), 125.3(C-2'), 126.5, 127.0, 128.1, 131.8, 132.5(C-10), 132.7, 137.8, 137.9, 139.6(C-16), 157.5(C-3), 170.1(CH_3CO).

115a

^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ ppm 1.29(s, 3H, 18-H), 2.84(m, 2H, 6-H), 3.75(s, 3H, CH_3O), 4.00(d, 1H, $J=17.7$ Hz, 17¹-H), 4.09(d, 1H, $J=17.7$ Hz, 17¹-H), 4.98(dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 2.0 Hz, 16¹-H), 5.07(dd, 1H, $J=17.2$ Hz, 2.0 Hz, 16¹-H), 5.86(m, 1H, 16-H), 6.62(d, 1H, $J=2.7$ Hz, 4-H), 6.69(dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.11(m, 1H, 4'-H), 7.13-7.17(m, 3H, 1-H, 5'-H, 6'-H), 7.57(dd, 1H, $J=8.0$ Hz, 1.1 Hz, 3'-H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 15.3(C-18), 25.9(C-11), 27.2(C-7), 30.2(C-6), 36.0, 37.4, 41.3(C-8), 42.9(C-9), 44.3(C-14), 45.0(C-17¹), 53.0(C-13), 55.1(CH_3O), 111.7(C-2), 113.4(C-4), 115.1(C-16¹), 125.2(C-2'), 126.3(C-1), 127.3, 128.5, 131.8, 132.0(C-10), 132.6, 135.2, 137.8, 139.5(C-16), 157.3(C-3), 211.7(C-17).

115b

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.27(s, 3H, 18-H), 2.84(m, 2H, 6-H), 3.98(d, 1H, *J*=17.7 Hz, 17¹-H), 4.07(d, 1H, *J*=17.7 Hz, 17¹-H), 4.98(dd, 1H, *J*=10.5 Hz, 1.8 Hz, 16¹-H), 5.03(s, 2H, C₆H₅CH₂), 5.06(dd, 1H, *J*=17.2 Hz, 1.8 Hz, 16¹-H), 5.84(m, 1H, 16-H), 6.71(d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.79(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.09-7.43(m, 9H, 1-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, C₆H₅CH₂), 7.55 (dd, 1H, *J*=8.0 Hz, 1.2 Hz, 3'-H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 15.4(C-18), 25.9(C-11), 27.3(C-7), 30.3(C-6), 36.1, 37.5, 41.4(C-8), 43.0(C-9), 44.5(C-14), 45.0(C-17¹), 53.2(C-13), 70.0(C₆H₅CH₂), 112.6(C-2), 114.6(C-4), 115.2(C-16¹), 124.8(C-2'), 126.4(C-1), 127.3, 127.4(2C), 127.9, 128.5, 128.6(2C), 131.9, 132.5(C-10), 132.7, 135.5(C-5), 137.3, 138.4, 139.5(C-16), 156.9(C-3), 211.7(C-17).

116a

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.00(s, 3H, 18-H), 2.69(d, 1H, *J*=13.5 Hz, 17b-H), 2.82(m, 2H, 6-H), 3.45-3.54(m, 2H, 17b-H, 17c-H), 3.77(s, 3H, CH₃O), 5.16(s, 1H, 16-CH₂), 5.17(s, 1H, 16-CH₂), 6.60(d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.69(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.16-7.36(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.1(C-18), 25.5(C-11), 27.6(C-7), 30.4(C-6), 39.9, 40.7, 40.8, 40.9, 42.7, 43.1, 44.3, 55.2(CH₃O), 85.2(C-17c), 111.5(C-2), 113.0(C-16¹), 113.5(C-4), 126.1, 126.7, 128.1, 128.9, 131.5, 132.8(C-10), 137.4, 138.1(C-5), 139.7, 151.2(C-16), 157.5(C-3).

117a

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.97(s, 3H, 18-H), 2.07(s, 3H, 16-CH₃), 2.59(d, 1H, *J*=12.7 Hz, 17b-H), 2.85(m, 2H, 6-H), 3.18(dd, 1H, *J*=12.7 Hz, 10.1 Hz, 17b-H), 3.39(d, 1H, *J*=10.1 Hz, 17c-H), 3.76(s, 3H, CH₃O), 5.24(d, *J*=8.5 Hz, 1H, 15-H), 6.60(d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.69(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.16-7.36(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.7(C-18), 24.4(C-16¹), 26.4(C-11), 27.8(C-7), 30.4(C-6), 37.5, 39.7, 39.9, 42.1(C-8), 42.5(C-9), 45.6(C-14), 55.2(CH₃O), 84.8(C-17c), 111.6(C-2), 113.5(C-4), 126.2, 126.4, 126.5, 127.2, 130.0, 132.2, 132.7(C-10), 135.2, 138.3, 138.5, 141.3, 157.5(C-3).

118

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.01(s, 3H, 18-H), 2.88(m, 2H, 6-H), 3.12(d, 1H, *J*=11.9 Hz, 17c-H), 3.79(s, 3H, CH₃O), 4.00(d, 1H, *J*=10.0 Hz, 17d-H), 5.99(m, 1H, 16-H), 6.62(d, 1H, *J*=15.5 Hz, 17-H), 6.65(d, 1H, *J*=2.7 Hz, 4-H), 6.74(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.08-7.37(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 17.8(C-18), 25.7(C-11), 28.1(C-7), 30.4, 30.5, 32.4, 35.8, 41.1, 42.2(C-8), 43.1(C-9), 44.8(C-14), 55.2(CH₃O), 73.6(C-17d), 111.6(C-2), 113.5(C-4), 126.3, 126.6, 126.9(2C), 127.1, 131.4, 133.0(C-10), 135.7, 136.2, 137.3, 138.1(C-5), 157.5(C-3).

116b

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.06(s, 3H, 18-H), 2.12(s, 3H, CH₃CO), 2.55(d, 1H, *J*=14.0 Hz, 17b-H), 2.80(m, 2H, 6-H), 3.45(dd, 1H, *J*=14.0 Hz, 10.5 Hz, 17b-H), 3.75(s, 3H, CH₃O), 4.60(d, 1H, *J*=10.5 Hz, 17c-H), 5.14(s, 1H, 16-CH₂), 5.17(s, 1H, 16-CH₂), 6.60(d, 1H, *J*=2.8 Hz, 4-H), 6.67(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.8 Hz, 2-H), 7.13(d, 1H, *J*=8.6 Hz, 1-H), 7.20 (m, 1H) és 7.27 (m, 1H):(4'-H, 5'-H), 7.33(dd, *J*=7.6 Hz, 1.3 Hz, 6'-H), 7.42(dd, *J*=7.5 Hz, 1.3 Hz, 3'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 15.0(C-18), 21.4(CH₃CO), 25.2(C-11), 27.5(C-7), 30.5(C-6), 37.2(C-17b), 39.6, 39.9, 40.3, 42.5, 43.0, 44.2, 55.2(CH₃O), 88.2(C-17c), 111.5(C-2), 113.1(C-16¹), 113.5(C-4), 126.1(C-1), 127.0, 128.3, 128.7, 132.1, 132.7(C-10), 136.2, 138.1(C-5), 139.6, 150.7(C-16), 157.6(C-3), 170.7(CH₃CO)

117b

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.05(s, 3H, 18-H), 2.06(s, 3H, 16-CH₃), 2.11(s, 3H, CH₃CO), 2.48(d, 1H, *J*=13.5 Hz, 17b-H), 2.75(m, 2H, 6-H), 3.14(dd, 1H, *J*=13.5 Hz, 10.6 Hz, 17b-H), 3.75(s, 3H, CH₃O), 4.54(d, 1H, *J*=10.6 Hz, 17c-H), 5.23(d, 1H, *J*=8.8 Hz, 15-H), 6.58(d, 1H, *J*=2.7 Hz, 4-H), 6.67(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.13-7.50(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.6(C-18), 21.4(CH₃CO), 24.5(C-16¹), 26.1(C-11), 27.6(C-7), 30.3(C-6), 36.2, 36.3, 39.1, 41.9, 42.2, 45.5, 55.1(CH₃O), 86.0(C-17c), 111.5(C-2), 113.4(C-4), 126.2, 126.4, 127.4, 130.5, 131.8(C-15), 132.4(C-10), 135.4, 137.4, 138.1(C-5), 141.0, 144.9, 157.4(C-3), 170.7(CH₃CO).

119b

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.04(s, 3H, 18-H), 2.04(s, 3H, CH₃CO), 2.68(m, 2H, 6-H), 2.93(d, 1H, *J*=17.7 Hz, 17b-H), 3.43(dd, 1H, *J*=17.7 Hz, 11.0 Hz, 17b-H), 3.75(s, 3H, CH₃O), 5.04(s, 1H, 16-CH₂), 5.23(s, 1H, 16-CH₂), 6.34(d, 1H, *J*=11.0 Hz, 17c-H), 6.60(d, 1H, *J*=2.5 Hz, 4-H), 6.70(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.00-7.20(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 17.2(C-18), 21.1(CH₃CO), 25.8(C-11), 26.9, 30.0(C-6), 30.9, 36.3(C-17b), 39.5(C-15), 40.0, 41.6(C-13), 42.5, 42.8, 55.1(CH₃O), 76.2(C-17c), 111.5(C-2), 113.1(C-4), 114.6(C-16a), 125.9, 126.1(C-1), 126.7, 129.1, 130.4, 132.9, 136.1, 137.9(C-5), 140.2, 152.1, 157.4(C-3), 170.3(CH₃CO).

120b

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.84(s, 3H, 18-H), 2.16(s, 3H, CH₃CO), 2.66(d, 1H, *J*=15.0 Hz, 17c-H), 2.88(m, 2H, 6-H), 3.49(d, 1H, *J*=15.0 Hz, 17c-H), 3.77(s, 3H, CH₃O), 5.54(t, 1H, *J*=4.5 Hz, 17d-H), 5.96(m, 1H, 16-H), 6.37(d, 1H, *J*=11.5 Hz, 17-H), 6.62(d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.67(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.04-7.24(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 18.0(C-18), 21.4(CH₃CO), 25.8, 26.4, 27.6, 30.3(C-6), 31.8, 35.0(C-17c), 40.3(C-8), 44.1(C-9), 46.7(C-13), 50.7(C-14), 55.2(CH₃O), 82.0(C-17d), 111.7(C-

2), 113.5(C-4), 126.1, 126.3, 127.3, 127.8(C-17), 129.8, 130.6, 132.3(C-10), 134.2, 135.8, 137.8, 138.5, 157.6(C-3), 170.5(CH₃CO).

121a

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.23(s, 3H, 18-H), 2.80 (m, 2H, 6-H), 3.58(d, 1H, *J*=15.2 Hz, 17b-H), 3.76(s, 3H, CH₃O), 4.57(d, 1H, *J*=15.2 Hz, 17b-H), 4.92(s, 1H, 16-CH₂), 5.28(s, 1H, 16-CH₂), 6.62(d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.73(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.02-7.24(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.2(C-18), 26.2, 26.4, 29.9(C-6), 37.3, 40.3, 41.2, 41.9, 42.9, 44.1(C-17b), 53.0(C-13), 55.2(CH₃O), 111.7(C-2), 113.4(C-4), 120.7(C-16¹), 126.2, 126.5, 127.1, 129.0, 130.2, 132.0(C-10), 134.0, 137.7(C-5), 141.1, 147.4(C-16), 157.7(C-3), 215.3(C-17c).

121b

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.24(s, 3H, 18-H), 2.78 (m, 2H, 6-H), 3.57(d, 1H, *J*=15.2 Hz, 17b-H), 4.55(d, 1H, *J*=15.2 Hz, 17b-H), 4.90(s, 1H, 16-CH₂), 5.01(s, 2H, C₆H₅CH₂), 5.26(s, 1H, 16-CH₂), 6.69(d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.77(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.00-7.40(m, 10H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, C₆H₅CH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.2(C-18), 26.2, 26.4, 30.0(C-6), 37.4, 40.3, 41.3, 41.9, 43.0, 44.1(C-17b), 53.0(C-13), 70.0(C₆H₅CH₂), 112.5(C-2), 114.5(C-4), 120.7(C-16¹), 126.3, 126.5, 127.2, 127.4(2C), 127.9, 128.5(2C), 129.0, 130.2, 132.3(C-10), 134.0, 137.2, 137.8, 141.1, 147.3(C-16), 158.4(C-3), 215.4(C-17c).

122a

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.06(s, 3H, 18-H), 2.94(m, 2H, 6-H), 3.22(d, 1H, *J*=12.2 Hz, 17c-H), 3.79(s, 3H, CH₃O), 4.57(d, 1H, *J*=12.2 Hz, 17c-H), 6.07(m, 1H, 16-H), 6.46(d, 1H, *J*=11.0 Hz, 17-H), 6.65(d, 1H, *J*=2.4 Hz, 4-H), 6.73(dd, 1H, *J*=8.5 Hz, 2.4 Hz, 2-H), 7.00-7.63(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 15.2(C-18), 25.7(C-11), 27.3(C-7), 30.1(C-6), 31.1, 35.7, 40.8(C-8), 41.3(C-17c), 43.6(C-9), 48.8(C-14), 55.2(CH₃O), 57.9, 111.7(C-2), 113.6(C-4), 126.2(C-1), 126.5, 127.2, 127.8, 129.2, 131.6, 131.8(C-10), 133.3, 134.6, 136.1, 137.6, 157.6(C-3), 215.0(C-17d).

122b

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.06(s, 3H, 18-H), 2.92(m, 2H, 6-H), 3.22(d, 1H, *J*=12.4 Hz, 17c-H), 4.55(d, 1H, *J*=12.4 Hz, 17c-H), 5.04(s, 2H, C₆H₅CH₂), 6.05(m, 1H, 16-H), 6.45(d, 1H, *J*=11.1 Hz, 17-H), 6.73(d, 1H, *J*=2.6 Hz, 4-H), 6.79(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.04-7.60(m, 10H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, C₆H₅CH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 15.2(C-18), 25.8(C-11), 27.4(C-7), 30.1(C-6), 31.2, 35.9, 40.9(C-8), 41.4(C-17c), 43.7(C-9), 48.9(C-14), 57.9(C-13), 70.0(C₆H₅CH₂), 112.6(C-2), 114.7(C-4), 126.3(C-1), 126.6, 127.3,

127.4(2C), 127.9, 128.6(2C), 129.2, 131.7, 134.7, 135.0, 136.2, 137.3, 139.0, 140.1, 140.6, 156.9(C-3), 215.1(C-17d).

123a

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.21(s, 3H, 18-H), 1.32(d, 3H, *J*=6.5 Hz, 16-CH₃), 2.74(m, 2H, 6-H), 2.80(m, 1H, 16-H), 3.76(s, 3H, CH₃O), 3.84(d, 1H, *J*=16.7 Hz, 17bβ-H), 4.38(d, 1H, *J*=16.7 Hz, 17bα-H), 6.59(d, 1H, *J*=2.5 Hz, 4-H), 6.70(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.07-7.22(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 15.4(C-18), 20.6(C-16¹), 26.1, 26.5, 29.9(C-6), 32.3, 38.3, 40.2, 40.9, 42.7, 42.9, 45.8(C-17b), 52.8(C-13), 55.2(CH₃O), 111.6(C-2), 113.4(C-4), 125.0, 126.0, 126.1, 126.9, 128.6, 132.3(C-10), 135.8, 137.9(C-5), 142.3, 157.6(C-3), 217.0(C-17c).

123b

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.20(s, 3H, 18-H), 1.31(d, 3H, *J*=6.5 Hz, 16-CH₃), 2.69(m, 2H, 6-H), 2.79(m, 1H, 16-H), 3.84(d, 1H, *J*=16.8 Hz, 17bβ-H), 4.37(d, 1H, *J*=16.8 Hz, 17bα-H), 5.00(s, 1H, 3-OH), 6.51(d, 1H, *J*=2.7 Hz, 4-H), 6.60(dd, 1H, *J*=8.4 Hz, 2.7 Hz, 2-H), 7.05-7.21(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 15.4(C-18), 20.6(C-16¹), 26.1, 26.4, 29.6(C-6), 32.3(C-16), 38.3, 40.1, 40.8, 42.7, 42.8, 45.9(C-17b), 52.9(C-13), 112.8(C-2), 114.9(C-4), 125.0, 126.0, 126.2, 126.9, 128.6, 132.3(C-10), 135.7, 138.2(C-5), 142.3, 153.6(C-3), 217.4(C-17c).

120a

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.92(s, 3H, 18-H), 2.91(m, 2H, 6-H), 3.64(dd, 1H, *J*=14.2 Hz, 3.0 Hz, 17c-H), 3.77(s, 3H, CH₃O), 3.96(s, 1H, 17d-H), 5.91(m, 1H, 16-H), 6.30(d, 1H, *J*=11.5 Hz, 17-H), 6.64(d, 1H, *J*=2.8 Hz, 4-H), 6.72(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.8 Hz, 2-H), 7.06-7.40(m, 5H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ ppm 18.0(C-18), 25.4, 26.1, 27.6, 30.3(2C), 36.6(C-17c), 40.6(C-8), 44.2(C-9), 46.9(C-13), 50.9(C-14), 55.2(CH₃O), 82.9(C-17d), 111.6(C-2), 113.6(C-4), 125.9, 126.1, 127.3, 127.4, 129.7, 130.2, 132.7(C-10), 134.5(C-16), 135.8, 137.7(C-5), 140.8, 157.6(C-3).

124 és 120a keverékspektruma

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.86(s, 3H, 18-H), 0.92(s, 3H, 18-H)^{*}, 2.87(s, 2H, 6-H), 2.91(m, 2H, 6-H)^{*}, 3.09(dd, 1H, *J*=15.0 Hz, 7.1 Hz, 17c-H), 3.35(dd, 1H, *J*=15.0 Hz, 3.4 Hz, 17c-H), 3.64(dd, 1H, *J*=14.2 Hz, 3.0 Hz, 17c-H)^{*}, 3.77(s, 3H, CH₃O)^{*}, 3.78(s, 3H, CH₃O), 3.84(m, 1H, 17d-H), 3.96(m, 1H, 17d-H)^{*}, 5.91((m, 1H, 16-H)^{*}, 6.03(m, 1H, 16-H) 6.30(d, 1H, *J*=11.5 Hz, 17-H)^{*}, 6.45(d, 1H, *J*=10.3 Hz, 17-H), 6.62(d, 1H, *J*=2.8 Hz, 4-H), 6.64(d, 1H, *J*=2.8 Hz, 4-H)^{*}, 6.69(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.8 Hz, 2-H). 6.72(dd, 1H, *J*=8.6 Hz, 2.8 Hz, 2-H)^{*}, 7.05-7.60(m, 10H, 1-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H).

127

^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ ppm 1.23(s, 3H, 18-H), 2.85(m, 2H, 6-H), 3.77(s, 3H, CH_3O), 5.00(d, 1H, $J=10.0$ Hz, 16^1-H), 5.08(d, 1H, $J=17.0$ Hz, 16^1-H), 5.96(m, 1H, 16-H), 6.62(d, 1H, $J=2.6$ Hz, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 2-H), 7.15-7.32(m, 4H, 1-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.58(d, 1H, $J=8.6$ Hz, 3'-H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 15.6(C-18), 25.8(C-11), 27.3(C-7), 30.3(C-6), 35.6, 36.9, 41.6(C-8), 42.9(C-9), 44.1(C-14), 54.3(C-13), 55.2(CH_3O), 111.8(C-2), 113.5(C-4), 115.1(C-16 1), 118.8, 126.4, 126.6, 126.7, 129.9, 132.0(C-10), 133.5, 137.9, 139.4(C-16), 142.2, 157.6(C-3), 211.0(C-17).

129

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.22(s, 3H, 18-H), 2.13(s, 3H, 16- CH_3), 2.85(m, 2H, 6-H), 3.76(s, 3H, CH_3O), 5.79(d, 1H, $J=6.9$ Hz, 15-H), 6.62(d, 1H, $J=2.5$ Hz, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.16(d, $J=8.6$ Hz, 1-H), 7.30-7.50(m, 4H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.7(C-18), 22.0(C-16 1), 25.7(C-11), 27.9(C-7), 30.0(C-6), 35.7, 38.7, 42.6, 46.0, 55.2(CH_3O), 58.7(C-13), 111.6(C-2), 113.7(C-4), 126.0, 126.1, 127.2, 128.7, 130.8, 131.9(C-10), 132.1, 134.4, 138.0(C-5), 138.9, 139.7, 157.6(C-3), 213.3(C-17b).

130

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.07(s, 3H, 18-H), 2.72(m, 2H, 6-H), 2.85(d, 1H, $J=17.6$ Hz, benzil-H), 3.47(d, 1H, $J=17.6$ Hz, benzil-H), 3.74(s, 3H, CH_3O), 6.55(d, 1H, $J=2.3$ Hz, 4-H), 6.67(dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.3 Hz, 2-H), 7.05-7.53(m, 5H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.3(C-18), 26.1, 26.3, 29.7, 30.6(C-6), 38.5, 39.7, 39.8, 41.9, 42.9, 43.1, 45.1, 55.1(CH_3O), (74.0 és 75.2):(C-16 és C-17a), 111.5(C-2), 113.3(C-4), 123.1, 126.0, 126.3, 126.8, 127.1, 132.6(C-10), 135.8, 137.7(C-5), 143.1, 157.4(C-3).

112a* kristálytani adatai:**Crystal data and structure refinement:**

Empirical formula	C ₂₇ H ₃₃ BrO ₂	
Formula weight	469.44	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 6.6377(6) Å	alpha = 90 deg.
	b = 12.0821(12) Å	beta = 90 deg.
	c = 28.233(3) Å	gamma = 90 deg.
Volume, Z	2264.2(4) Å ³ , 4	
Density (calculated)	1.377 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.837 mm ⁻¹	
F(000)	984	
Crystal size	1.00 x 0.60 x 0.40 mm	
Theta range for data collection	3.58 to 25.08 deg.	
Limiting indices	0<=h<=7, -3<=k<=14, -33<=l<=33	
Reflections collected	2412	
Independent reflections	2315 [R(int) = 0.0200]	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2303 / 0 / 271	
Goodness-of-fit on F ²	1.076	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0478, wR2 = 0.1130	
R indices (all data)	R1 = 0.0612, wR2 = 0.1422	
Absolute structure parameter	0.01(2)	
Largest diff. peak and hole	1.115 and -0.694 e.Å ⁻³	

* A vegyület röntgen-krisztallográfiai vizsgálati eredményei a Cambridge Crystallographic Data Centre adatbázisában találhatók. Hivatkozási szám: *CCDC-168413*. Az adatokról másolat a következő címen kérhető: CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK, (fax: +44 1223 336033, email: deposit@ccdc.cam.ac.uk)

122a* kristálytani adatai:**Crystal data and structure refinement**

Empirical formula	C ₂₇ H ₃₀ O ₂	
Formula weight	386.51	
Temperature	133 (2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 8.2096(16) Å	alpha = 90°
	b = 14.228(3) Å	beta = 90°
	c = 34.849(7) Å	gamma = 90°
Volume, Z	4070.7(14) Å ³ , 8	
Density (calculated)	1.261 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.077 mm ⁻¹	
F (000)	1664	
Crystal size	0.60 x 0.20 x 0.10 mm	
θ range for data collection	2.26 to 23.26°	
Limiting indices	0 ≤ h ≤ 9, 0 ≤ k ≤ 15, 0 ≤ l ≤ 38	
Reflections collected	45882	
Independent reflections	3332 (R _{int} = 0.0967)	
Completeness to θ = 23.26°	99.9%	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9923 and 0.9550	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3332 / 632 / 527	
Goodness-of-fit on F ²	1.095	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0875	
R indices (all data)	R1 = 0.0485, wR2 = 0.0906	
Absolute structure parameter	1.0(15)	
Largest diff. peak and hole	0.150 and – 0.185 eÅ ⁻³	

* A vegyület röntgen-kristallográfiai vizsgálati eredményei a Cambridge Crystallographic Data Centre adatbázisában találhatók. Hivatkozási szám: *CCDC-168412*. Az adatokról másolat a következő címen kérhető: CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK, (fax: +44 1223 336033, email: deposit@ccdc.cam.ac.uk)